



TESIS DOCTORAL

# **VALOR PRONÓSTICO DE LAS LESIONES HEMISFÉRICAS DE HIPOSEÑAL CRÓNICAS EN T1 EN LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

María del Campo Amigo Jorrín

Departamento de medicina  
Facultad de medicina

---

Santiago de Compostela  
2015

---



Trabajo de investigación titulado “Valor pronóstico de las lesiones hemisférica de hiposeñal crónicas en T1 en la resonancia magnética de pacientes con esclerosis múltiple” presentado por Dña. María del Campo Amigo Jorrín para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Fdo. María del Campo Amigo Jorrín







Dña. Manuela Lema Bouzas, Profesora titular de Medicina y D. José M<sup>a</sup> Prieto González, Profesor Asociado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada “Trabajo de investigación titulado “Valor pronóstico de las lesiones hemisférica de hiposeñal crónicas en T1 en la resonancia magnética de pacientes con esclerosis múltiple“ de la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. María del Campo Amigo Jorrín, ha sido realizada bajo nuestra Dirección, y damos nuestra conformidad para su presentación para ser juzgada y optar al Grado de Doctor.

Santiago de Compostela, a 1 de septiembre de 2015.

Fdo. Profesora Dra. M, Lema Bouzas

Fdo. Dr. José M<sup>a</sup> Prieto González



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores Manola y Chema por su apoyo lleno de complicidad y cariño.

A mis primeros compañeros de Servicio y a los actuales, por su permanente estímulo y en especial a José Ramón, que ha estado en toda la andadura.





## **DEDICATORIAS**

A Ernesto, María y Tin

A Julio, *in memoriam*, que tanto me enseñó de los “otros agujeros negros”





## ABREVIATURAS

**BHE.** Barrera Hematoencefalica.

**BOC.** Bandas proteicas oligoclonales.

**BOLD.** Resonancia magnética funcional.

**CIS.** Síndrome clínico aislado.

**EAE.** Encefalitis alérgica experimental.

**EM.** Esclerosis múltiple.

**EM-PP.** Forma clínica primaria progresiva.

**EM-RR.** Forma clínica recurrente remitente.

**EM-SP.** Forma clínica progresiva secundariamente.

**ICAM-1.** Molécula de adhesión intracelular.

**IL-12.** Interleucina 12.

**LFA-1.** Antígeno asociado a la función leucocitaria.

**LCR.** Líquido cefalorraquídeo.

**MMP.** Metaloproteína de matriz.

**NAA.** N-acetil aspartato.

**NO.** Neuritis óptica.

**OCT.** Tomografía de coherencia óptica

**PE.** Potenciales evocados.

**RIS.** Síndrome radiológico aislado.

**RM.** Resonancia magnética nuclear.

**SDA.** Síndrome desmielinizante aislado.

**SNC.** Sistema nervioso central.





# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>15</b>
1.1 ETIOLOGIA .....	17
1.2 PATOGENIA .....	17
1.3 EPIDEMIOLOGIA .....	19
1.4 CLÍNICA .....	20
1.5 HISTORIA NATURAL .....	22
1.6 DIAGNOSTICO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE .....	23
1.7 CRITERIOS DIAGNOSTICOS .....	25
1.8 RESONANCIA MAGNETICA Y EM .....	27
1.8.1 Lesiones en T2 .....	28
1.8.2 Lesiones en T1 .....	29
1.8.3 Lesiones de atrofia cerebral .....	30
1.9 PRONÓSTICO .....	32
<b>2. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>37</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>41</b>
<b>4. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>45</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
1. Descripción de la muestra .....	53
1.1 Datos demográficos .....	53
1.2 Datos de la enfermedad .....	55
2 . Evolución clínica y funcional de la enfermedad .....	60
2.1 Evolución clínica: EDSS .....	60
2.2 Evolución funcional: NRS .....	67
3. Objetivos del estudio .....	74
3.1 Lesiones en T1 y evolución de la enfermedad .....	74
3.2 Sexo y evolución de la enfermedad .....	83
3.3 Edad y evolución de la enfermedad .....	85
3.4 Tipo de inicio y evolución de la enfermedad .....	89
3.5 Gravedad de inicio y evolución de la enfermedad .....	91
3.6 Lesiones captantes de gadolinio y evolución de la enfermedad ...	96
3.7 Carga lesional en T2 y evolución de la enfermedad .....	99
3.8 Localización de las lesiones en T2 y evolución de la enfermedad	101
3.9 Análisis multivariante .....	104

<b>6. DISCUSION.....</b>	<b>107</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>115</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>119</b>



# INTRODUCCIÓN





La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante y crónica del sistema nervioso central (SNC) que afecta preferentemente a jóvenes, siendo en esta población la enfermedad neurológica crónica mas frecuente y la primera causa de discapacidad no traumática en Europa y Estados Unidos (1,2).

## **ETIOLOGIA**

Es desconocida pero los resultados de los estudios epidemiológicos permiten concluir que la EM se manifiesta en sujetos genéticamente predispuestos, sobre los que incidiría un factor ambiental desconocido que pondría en marcha un proceso inmunitario anormal.

La predisposición genética explica solamente una parte del riesgo de contraer EM; en el caso de los gemelos idénticos es superior al 30% del total, y dicha predisposición tiene carácter poligénico, con un papel preponderante adscrito a la región del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, (3,4).

El resto del riesgo se explica por factores ambientales, de los que los más importantes son, posiblemente, agentes infecciosos. Entre estos agentes relacionados en algún momento con el desarrollo de la enfermedad se encuentra un buen número de virus, sobre los que se ha especulado mucho acerca de su papel potencial en la patogenia de la EM (5, 6,7). Aunque hasta el momento no existen evidencias definitivas que relacionen de forma inequívoca ninguno de los virus, los resultados acumulados en los últimos años parecen apoyar la posible implicación de uno o más de estos agentes infecciosos en la EM.

Lo mismo que aceptamos que esta es una enfermedad poligénica, es posible que también sea una enfermedad “polivírica” en la que más de uno de estos agentes infecciosos contribuya a desencadenar el proceso autoinmune que da lugar a la EM.

## **PATOGENIA**

La EM se considera una enfermedad autoinmune. Hoy se sabe que desde el principio existe la coexistencia de un componente inflamatorio y degeneración axonal, así como lesiones en sustancia gris y lesiones corticales, aunque la lesión mas característica se produce a nivel de sustancia blanca, en forma de las conocidas placas de desmielinización.

Hay datos que sugieren que los mecanismos patógenos en la EM son diferentes en las fases tempranas y tardías de la enfermedad.

Existe un debate antiguo sobre si la EM tiene su origen en la periferia o se inicia en el interior del SNC. Cualquiera de las dos hipótesis podrían ser válidas y además tener aspectos complementarios para explicar la patogenia de la enfermedad.

La hipótesis periférica, según la que clones de células CD4<sup>+</sup> son los indicadores de la enfermedad, se reactivan en la periferia en individuos genéticamente predispuestos, acceden a través de la BHE (barrera hematoencefálica), reconocen antígenos y facilitan la liberación de mediadores ampliando la respuesta inflamatoria. Esta visión basada en la EAE (encefalitis alérgica experimental) ha ignorado en gran medida la acción de las células CD8<sup>+</sup>. Aunque el papel de las células T CD4<sup>+</sup> es crucial para explicar la agresión al SNC y la recurrencia, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> tienen gran relevancia en el daño axonal (8). Hay datos que indican que en las fases tempranas de la enfermedad los linfocitos B, que en condiciones normales no atraviesan la BHE acceden al SNC, al iniciarse la inflamación, donde pueden reconocer antígenos y producir clones específicos de anticuerpos con capacidad para destruir la mielina (9).

La teoría que sugiere que la EM se origina en el SNC, implica que los antígenos liberados desde la lesión acceden a la periferia y ganglios linfáticos donde son procesados por las células dendríticas que los presentan a los linfocitos CD8<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup>, lo que constituye el primer paso de la respuesta *autoinmune adquirida*.

El reconocimiento del antígeno, junto con la presencia de moléculas coestimuladoras dará lugar a la activación y expansión clonal de las células T que se dirigen a las vénulas postcapilares del SNC con el fin de atravesar el endotelio vascular e infiltrar los espacios perivasculares de Virchow-Robín y las meninges. Para ello cuentan con el efecto de citosinas proinflamatorias, como la IL-1, factor de necrosis tumoral  $\alpha/\beta$  (TNF- $\alpha/\beta$ ) o el INF- $\gamma$ , que produce un aumento de la expresión de las moléculas de adhesión endotelial E-selectina, moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1). Las selectinas endoteliales, que establecen enlaces débiles con ligandos leucocitarios junto con las quimiocinas CCL19 y CCL21, producen ralentización y rodamiento de los leucocitos sobre la pared vascular. Este deslizamiento permite la activación y el cambio conformacional de las integrinas leucocitarias: antígeno asociado a la función leucocitaria (LFA-1),  $\alpha 4 \beta 1$  o antígeno muy tardío de tipo 4 (VLA-4). Estas integrinas se unirán a sus respectivos ligandos (ICAM-1 y VCAM-1) mediante enlaces estables; por lo que las células se deforman y atraviesan el endotelio (10).

En el SNC las células CD4<sup>+</sup> Th1 tienen que ser reestimuladas, ya que, sino acaban por morir o abandonar el SNC. Este proceso probablemente se lleva cabo por medio de la presentación de autoantígenos. Puede existir más de uno capaz de desencadenar la respuesta autoinmune y los que inician la enfermedad pueden no ser los mismos que los que perpetúan (ampliación epitópica). Los linfocitos CD4 Th1 al ser reestimulados liberan citocinas proinflamatorias y quimiocinas que inducen la proliferación de las células T y activan los macrófagos y la microglía, que a su vez liberan óxido nítrico, radicales libres de oxígeno y metaloproteinas de la matriz (MMP) que contribuyen a dañar la mielina y el axón (11).

Con respecto a la participación de las células CD8<sup>+</sup> en la patogenia de la EM, se ha descrito que en los infiltrados de las lesiones de la EM existe un claro predominio de células CD8<sup>+</sup> sin importar el estadio o tipo de la EM (12).

Este esquema patogénico puede explicar gran parte de las anomalías de las fases iniciales de la EM caracterizadas por las recaídas clínicas. Sin embargo no explica el mantenimiento del proceso autorreactivo, ni las manifestaciones tardías de la enfermedad con una progresión mantenida; que se si se explica por creciente pérdida axonal y no

respuesta a las acciones inmunomoduladoras o inmunosupresoras que proporcionan beneficio en la fase recidivante.

Existen datos que sugieren una implicación importante de componentes de la inmunidad innata en la fase progresiva, tanto en la periferia como en el interior del SNC. Las células dendríticas de pacientes en fase progresiva secretan IL-12 (interleucina 12) tras estimulación, cosa que no hacen las de pacientes con formas recidivantes ni los controles sanos (13). Por otra parte, las fases tardías en el SNC se caracterizan por la persistencia de inflamación con activación crónica de microglía que no desaparece ni tras maniobras de inmunosupresión radical como el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (14).

Parece probable que a medida que la enfermedad entra en la fase progresiva la importancia patogénica de la inmunidad adaptativa disminuya y cobre mayor relevancia la inmunidad innata. A esto se sumaría el papel que puedan desempeñar las células B de los folículos linfoides ectópicos observados en la EM en fase secundaria progresiva (15).

## EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la EM en la población general varía en los diferentes países y por ello se han definido zonas de riesgo. Así se considera como zona de bajo riesgo para padecer EM cuando la prevalencia de la enfermedad era inferior a los 50 casos por 100.000 habitantes, riesgo medio entre 50-100 casos y riesgo alto si era superior a 100 casos.

La teoría de las latitudes, sugerida en la década de 1960 por Kurtzke, proponía la existencia de un gradiente epidemiológico en la prevalencia de la EM (16). Sugiere que cuanto más cerca estaba un país de la línea del Ecuador más baja era su prevalencia, mientras que cuanto más se alejaba de esta línea el lugar, más elevada sería la prevalencia de la enfermedad. Esta teoría continúa vigente, aunque se conocen excepciones y se sabe que probablemente las prevalencias de la enfermedad en algunos países son, en realidad, más elevadas que las propuestas por el autor al elaborar su teoría.

Los últimos estudios realizados en los países del sur de Europa han determinado una prevalencia bastante más elevada de lo que se postulaba en las décadas de 1970-1980 (17), situando esta área geográfica en el intervalo de riesgo medio-alto de padecer la enfermedad.

Así, en los últimos estudios publicados en España la prevalencia oscila entre 80 y 125 casos por cada 100.000 habitantes (18,19).

Los factores que pueden haber influido en este aumento de prevalencia e incidencia son: el mejor diseño de los estudios epidemiológicos, la mejora de las técnicas diagnósticas y la mayor concienciación de la población sobre la enfermedad por lo que los pacientes consultan. El aumento de incidencia también podría relacionarse con el aumento del resto de enfermedades autoinmunes; según la “hipótesis de la higiene”, las enfermedades autoinmunes, están aumentando en sentido inverso al descenso de las infecciones durante la infancia (20,21,22).

## CLÍNICA

En la EM los síntomas y signos están determinados por las lesiones desmielinizantes, que pueden localizarse a lo largo de todo el neuroeje.

La diseminación espacial de las múltiples lesiones, que afecta preferentemente a la sustancia blanca del SNC y la diseminación en el tiempo en forma de brotes y remisiones, acompañados de períodos de estabilización y progresión del deterioro neurológico, es lo más característico de esta enfermedad. La enfermedad se sospecha por unos síntomas y signos más o menos característicos, pero el diagnóstico no es de certeza hasta que no se hayan descartado otras enfermedades y existan pruebas clínicas o paraclínicas de diseminación en el espacio y en el tiempo (23).

Se define como brote (recaída) un déficit neurológico focal, producido por una lesión desmielinizante, que dura más de 24 horas, en ausencia de fiebre. Los brotes se clasifican en monofocales (monosintomáticos) y multifocales (polisintomáticos). Todos los déficits que se producen en un mes se consideran como un mismo brote.

Por los estudios de RM realizados en pacientes asintomáticos, hoy sabemos que en muchos casos la EM afecta el sistema nervioso, antes de que el paciente presente el primer síntoma; lo que se denomina síndrome radiológico aislado (RIS) (24,25).

### Formas evolutivas

Después de esta fase preclínica, el primer brote de EM se le denomina síndrome clínico aislado o síndrome desmielinizante aislado (SDA). La descripción de los síntomas de inicio no es uniforme en las distintas series. En las revisiones más antiguas, la afectación motora era la más frecuente (40%), la neuritis óptica (NO) ocupaba el segundo lugar (22%), seguido de parestesias (21%) y con menos frecuencia se reseñaban diplopía, vértigo y trastornos vesicales (26). En otras series, las parestesias aparecen en primer lugar, con un 40% (27).

Posteriormente, en la serie multicéntrica de Miller y col. (28), se reseña que el 46% de los pacientes presentaban síntomas de vías largas, el 21% NO y el 20% con síndrome de tronco. Por último, en tres ensayos realizados con interferones en SDA, aparecían como síntoma de inicio la NO entre el 30 y el 50% de los pacientes, los síntomas medulares entre el 22 y el 34% y los síntomas de tronco-cerebelo entre 21 y 39% (29,30,31).

Después de la fase preclínica, el comienzo de la enfermedad puede ser en brote o insidioso. Teniendo en cuenta el modo de inicio, podemos distinguir dos formas principales de EM:

- Forma con brotes y remisiones (EM-RR), con episodios de déficit neurológico, seguidos de recuperación parcial o total, que se repiten cada cierto tiempo; esta forma afecta al 90% de los casos.
- Forma primaria progresiva (EM-PP) con un deterioro neurológico insidioso y que se da en el 10% restante.



Transcurrido un tiempo variable, la mitad de los pacientes con EM-RR va a presentar un empeoramiento progresivo de la función neurológica, sin brotes, transformándose en la forma secundaria progresiva (EM-SP). Algunos pacientes con esta forma presenta brotes aislados. Un 15% de las EM-RR son consideradas “benignas”, ya que tiene pocos brotes, de los que se recuperan y a los 15 años pueden llevar una vida normal (32).

Para definir el curso clínico de la esclerosis múltiple, las descripciones de enfermedad recurrente y progresiva deben conservarse con algunas modificaciones, un modificador importante además de la evaluación clínica de las recaídas, es la actividad detectada por la RM y el segundo modificador es ver si ha ocurrido la progresión de la discapacidad durante un período de tiempo determinado (33). (Tabla 1)

**Tabla 1: Formas evolutivas de la EM** (Lublin F.D, Stephen C, Reingold S.C. et al) (NMSS): Defining the clinical course of multiple sclerosis.

Enfermedad activa
Clínica: recaídas, episodios agudos o subagudos de disfunción neurológica nueva o creciente seguida de recuperación total o parcial, en ausencia de fiebre o infección
y/o
RM: Lesiones que captan contraste en T1 o lesiones hipertensas en T2 nuevas o inequívocamente agrandamiento de lesiones
Enfermedad progresiva
Clínica: constante aumento objetivamente documentado, disfunción neurológica sin recuperación inequívoca (pueden ocurrir fases de estabilidad y fluctuaciones)
RM: medidas imagen de progresión no son establecido o estándar y (todavía) no son útiles como descriptores de fenotipo para cada paciente. Están bajo consideración el aumento del número y volumen de las lesiones T1-hipointensas, pérdida de volumen cerebral y los cambios en transferencia magnética y las imágenes de difusión
Empeoramiento de la enfermedad
Aumento documentado de discapacidad, disfunción neurológica debido a recaídas o enfermedad progresiva, reservando el termino de progresión de la enfermedad únicamente en la fase progresiva de la enfermedad
Confirmada la progresión o empeoramiento de la
Aumento de la disfunción neurológica confirmada a lo largo de un intervalo de tiempo definido (por ejemplo, 3, 6 o 12 meses)
Debido a que la disfunción neurológica puede todavía mejorar (especialmente en enfermedad recidivante), la progresión se confirma a los 6 o 12 meses, se recomienda abandonar el término sostenido

## HISTORIA NATURAL

La EM es una enfermedad autoinmune y hoy se sabe que desde el principio coexisten un componente inflamatorio y degeneración axonal. También hay lesiones corticales, aunque la lesión más característica está en la sustancia blanca en forma de placas de desmielinización.

Uno de los objetivos principales de muchos estudios es predecir el curso de la EM de considerando distintas variables como la edad, el sexo, el tipo de SDA, la frecuencia de recaídas y el intervalo entre ellas, las secuelas tras un brote y el grado de discapacidad.

La tasa de brotes disminuye con el tiempo de evolución, de modo que durante el primer año es de 1-2 brotes, mientras que transcurridos 10 años, desciende a 0,3-0,5 brotes al año (34).

El número de brotes durante los primeros dos años se ha relacionado con el pronóstico a largo plazo. Runmarker y Andersen (35) encontraron una tasa de tres o más brotes, en los primeros cinco años en el 11% de su pacientes; más del 50% de los pacientes restantes presentaron un único brote. El intervalo pequeño entre el primero y segundo brote indica una mayor actividad en las fases iniciales, lo que indica un peor pronóstico a largo plazo (36).

La persistencia de secuelas tras el primer brote constituye un factor de mal pronóstico y se relaciona con la rápida aparición de la fase progresiva.

En varios estudios se ha encontrado que alrededor de un 50% de los pacientes con EM-RR pasaban a EM-SP a los 10-15 años del inicio de la enfermedad. Posteriormente se ha demostrado que la rapidez de evolución a la fase progresiva depende no tanto de los años transcurridos desde el inicio de la enfermedad, sino de la edad de inicio (37). Así, los pacientes más jóvenes tardarían más tiempo en iniciar la progresión, y sin embargo, llegarían a una edad más temprana a una discapacidad más grave (EDSS de 8). En el mismo estudio se comprobó que los hombres llegaron a una EDSS de 8 más rápido y a una edad más temprana que las mujeres. El hecho de llegar a EM-SP en edad más avanzada o con un grado inferior en la EDSS no predecía, necesariamente, un peor resultado posterior. En la fase progresiva, la EDSS progresa una media de 0,5 puntos por año (38).

En relación con la rapidez de aparición de la discapacidad, hace años se pensaba, que aproximadamente uno de cada dos pacientes precisaría un apoyo para caminar (EDSS de 6) a los 15 años del inicio de la EM (35). Sin embargo, estudios más recientes sugieren que la progresión es mucho más lenta y que la EDSS aumenta un punto por cada 10 años (39).

En las formas progresivas, Confavreux ha demostrado que los plazos temporales de progresión de la discapacidad, a partir de una EDSS de 4, no dependen ni de la forma clínica inicial ni de la presencia o ausencia de brotes (40).

Otras variables clínicas relacionadas con un inicio más precoz de la fase progresiva son, el sexo masculino, la clínica inicial piramidal o cerebelosa, el inicio multisintomático, el breve intervalo de tiempo entre el primero y el segundo brote y la persistencia de secuelas tras el primer brote (41). Sin embargo, trabajos más recientes han demostrado que las recaídas dentro de los primeros 5 años afectan a la progresión de la enfermedad

solo a corto plazo y su impacto a la larga es mínimo. Por otra parte, el mismo grupo canadiense ha corroborado que la progresión de la discapacidad es más lenta que la hallada en anteriores estudios longitudinales. Además demostraron que ni el género masculino ni un inicio tardío se asocian necesariamente a una peor evolución de la enfermedad. Del mismo modo, defienden que el comienzo de la enfermedad en edad tardía no es un factor de mal pronóstico y no repercute a largo plazo (42).

En las formas de EM-PP, los estudios de historia natural realizados en la última década del siglo XX, demostraron de manera global que los pacientes tardarán unos 6-8 años en llegar a una EDSS de 6 (43,44). Otras series han demostrado que hasta un 25% de pacientes no requerían apoyo para caminar transcurridos 25 años, desde el inicio de los síntomas. En esta misma cohorte se identificaron los indicadores de progresión lenta en la EM-PP: inicio con síntomas sensitivos y comienzo a edad temprana .

La supervivencia media tras el diagnóstico de la EM se cifra actualmente, en unos 35 años (45). No obstante, hay casos de supervivencia netamente superior, hecho que podría relacionarse con los tratamientos inmunomoduladores y con una atención más continuada y especializada de los pacientes. La discapacidad física, el curso progresivo y el inicio con clínica cerebelosa condicionaría tasas menores de supervivencia; todo lo contrario ocurriría en mujeres jóvenes con SDA sensitivo o NO y pocos brotes.

## DIAGNOSTICO DE LA ESCLEROSIS MULTIPLE

El diagnóstico de EM es fundamentalmente clínico. No obstante, cada vez tienen más relevancia las pruebas complementarias, porque estas pruebas pueden ser necesarias ante la sospecha de enfermedad desmielinizante para la confirmación del diagnóstico.

La clave para el diagnóstico de EM se basa en la demostración de la diseminación en el espacio y en el tiempo de las lesiones desmielinizantes. La diseminación en el espacio hace referencia a la afectación de diferentes regiones del sistema nervioso central y la diseminación en el tiempo a la afectación en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Por otro lado, se basa en la exclusión de otras patologías que forman parte del diagnóstico diferencial de la EM y la demostración de los hallazgos característicos de la enfermedad (46).

### Los métodos diagnósticos utilizados en la EM son:

1. **Resonancia Magnética (RM).** Es la técnica más sensible para identificar las lesiones que aparecen en la EM. Permite demostrar la diseminación espacial y temporal que caracteriza a la enfermedad y descartar otras enfermedades que inicialmente se pueden comportar clínicamente como una EM (47). En los pacientes con síndrome desmielinizante aislado, la evidencia de sucesivas lesiones radiológicas clínicamente silentes facilitan el diagnóstico de EM (48).

Las lesiones desmielinizantes se caracterizan en la RM por su localización, morfología, intensidad de señal y grado de captación de gadolinio (49). La captación con gadolinio, en las secuencias T1, se relaciona con el daño de la BHE asociado a la inflamación. Por tanto la utilización de ambas secuencias en T1 con y sin gadolinio proporciona una especificidad óptima.

Las imágenes de RM potenciadas en T2 constituyen el test diagnóstico más sensible para demostrar la diseminación espacial, pero su especificidad es moderada. Los hallazgos de imagen típicos que son sensibles y específicos para la EM incluyen placas a lo largo de la unión callososeptal y la extensión perivenular (*Dawson finger*) (49).

Además de lesiones cerebrales, la RM puede detectar lesiones medulares. Para las formas clínicas de presentación no medular debe realizarse una RM cerebral, pero si las lesiones no son suficientes para apoyar la diseminación en espacio, la RM medular adicional puede ser útil en el diagnóstico. Para las formas de presentación medular, la investigación inicial debe ser una RM medular principalmente para excluir otros diagnósticos alternativos y si posteriormente se sospecha EM, debe realizarse una RM cerebral para identificar lesiones adicionales (50).

La administración de contraste en la EM incrementa la fiabilidad de las imágenes de RM al permitir detectar lesiones activas y desempeña un papel importante en la demostración de diseminación en tiempo según los criterios de McDonald de 2010 (51). Por estas razones se recomienda la utilización de contraste en el estudio diagnóstico inicial de la EM.

En los últimos años se están desarrollando nuevas técnicas de RM que permiten detectar de forma específica, sencilla y reproducible fenómenos de inflamación, degeneración y daño axonal e identificar cambios en la activación cortical atribuibles a fenómenos de plasticidad cerebral (50). Entre estas técnicas destacan la espectroscopia por resonancia magnética de protón, la transferencia de magnetización, la difusión por RM y la RM funcional.

2. Los hallazgos del **líquido cefalorraquídeo (LCR)** permiten asegurar que los síntomas de los pacientes con EM son de naturaleza inflamatoria y el conjunto de datos del LCR pueden ayudar a diferenciar EM de otras causas inflamatorias (52). El LCR es importante no solo para el diagnóstico, sino también para la predicción de la evolución de los pacientes:

- El recuento celular suele ser normal o con discreta pleocitosis. Ante un recuento superior a 50 células han de plantearse otros diagnósticos. La elevación moderada de las células y proteínas totales se produce en el (40%) de los pacientes,

- Síntesis intratecal de inmunoglobulinas IgG. Es un hallazgo característico de la EM y se puede medir de forma cuantitativa y cualitativa.

Las bandas oligoclonales (BOC) de IgG, son la forma más sensible y específica para demostrar síntesis intratecal. La presencia de dos bandas en el LCR, no presentes en el suero, implica síntesis intratecal y ocurre en el 96% de los pacientes con EM.

Las BOC de IgM. Predicen la aparición de los brotes y peor evolución de la enfermedad, sobre todo si presentan especificidad frente a lípidos (53, 54).

### 3. Potenciales Evocados (PE)

Se utilizan para la evaluación de la función en algunas vías nerviosas (visual, auditiva y somatosensitiva y motora) y proporcionan una medida fiable de la desmielinización. El diagnóstico de EM se fundamenta en la demostración de lesiones diseminadas en espacio y tiempo, por lo que se utilizan en el diagnóstico de EM ya que permiten definir la afectación de las vías sensitivas y motoras en pacientes con pocos síntomas y demuestran lesiones que no han producido sintomatología (55).

Los potenciales evocados visuales (PEV) son útiles en el diagnóstico de la EM ya que hasta un 85% de los pacientes con PEV patológicos tienen una EM confirmada por su evolución y otras pruebas diagnósticas. Los PE somatosensoriales sólo pueden recomendarse como posiblemente útiles y los PE acústicos del tronco no han presentado suficientes evidencias para poder ser recomendados como una herramienta útil en el diagnóstico de la EM (55).

La alteración más específica de desmielinización en un PEV es el aumento de la latencia de la onda P100 con morfología conservada.

### 4. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Es una técnica no invasiva que permite medir el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina y disponer de imágenes anatómicas de alta resolución a partir de las cuales es posible obtener datos cuantitativos sobre los cambios en la arquitectura estructural que se producen en la retina como consecuencia del proceso neurodegenerativo en la EM (56). Se utiliza para detectar pérdida axonal en la capa de fibras nerviosas de la retina y diversos trabajos sugieren su posible utilidad como marcador de actividad y daño axonal en la EM (57).

## CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Para establecer el diagnóstico clínico de la EM es preciso demostrar la diseminación espacial (existencia de dos lesiones independientes en el SNC) y temporal (presentación de dos o más episodios de disfunción neurológica). En la actualidad, con la clínica y con la ayuda de los métodos paraclínicos es posible descartar con bastante seguridad otras enfermedades.

La necesidad de desarrollar criterios diagnósticos está motivada por el hecho de que ninguna exploración por sí misma es suficiente para alcanzar un diagnóstico de seguridad.

Schumacher en 1965, describió el concepto de brote y de afectación del SNC con diseminación de las lesiones en tiempo y espacio (58). Los criterios más utilizados en los últimos años han sido los establecidos por el comité presidido de Poser (1983) (59). Establecían tres niveles de certeza en el diagnóstico (EM definida, probable y posible) y



se basaban en la clínica, la presencia de bandas oligoclonales (BOC) o aumento de IgG en el LCR, el resultado de los PE multimodales y, en menor medida, en los hallazgos de neuroimagen. Los criterios de Poser requerían un segundo brote clínico en distinta localización del primero para hacer el diagnóstico de EM clínicamente definida.

La importancia que ha adquirido la RM en los últimos años en el diagnóstico de esta enfermedad obligó a actualizar los criterios diagnósticos. En el 2001 un grupo de expertos liderados por McDonald, elaboraron unos nuevos criterios diagnósticos que actualizaron y completaron los previos (60). Los criterios de McDonald otorgan gran relevancia a la RM, ya que se admite la posibilidad de establecer el diagnóstico de EM con un único episodio clínico cuando se demuestra por RM la presencia de lesiones desmielinizantes en el SNC diseminadas en espacio y tiempo. Los criterios de McDonald permiten el diagnóstico de la enfermedad en fases más tempranas, incluyendo las presentaciones monosintomáticas. Estos criterios establecen dos niveles de certeza (EM y EM posible).

En 2005, el Panel Internacional para el diagnóstico de la EM publicó una revisión de los criterios de McDonald con objeto de incorporar nuevos avances obtenidos desde 2001 (61). Los cambios principales respecto a los criterios de McDonald afectan a la demostración de la diseminación de lesiones en el tiempo, a la clarificación del uso de lesiones en la médula espinal y a la simplificación del diagnóstico de enfermedad primaria progresiva.

La nueva evidencia y el consenso ha llevado en el 2010 a una nueva revisión de los criterios de McDonald para el diagnóstico de la esclerosis múltiple (51) (Tabla2). El uso de imágenes para la demostración de la diseminación de las lesiones del sistema nervioso en el espacio y el tiempo se ha simplificado (en algunos casos puede ser establecido por una sola imagen), lo que permite un diagnóstico más rápido de la esclerosis múltiple (con una especificidad equivalente o mayor y una sensibilidad comparable con los criterios anteriores) y en muchos casos clarificarán y simplificarán el proceso de diagnóstico requiriendo menos exámenes de RM. Estos criterios revisados de McDonald para el diagnóstico de esclerosis múltiple, deben aplicarse sólo cuando los pacientes han experimentado un síndrome clínico aislado (CIS) típico y son de utilidad en un adulto de población caucásica.

El Panel de expertos reconoce que el uso de estos criterios diagnósticos refinados puede cambiar algunos resultados, de los estudios de historia natural y de los ensayos clínicos, cuando las expectativas originales de la evolución pueden estar basado en sujetos cuyo diagnóstico se realizó mediante los criterios anteriores. La mayoría de las revisiones, actualmente recomendadas se basan en los nuevos datos generados a partir de las revisiones de 2005. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de seguir revisando estos criterios en bases de datos prospectivos y retrospectivos, especialmente en poblaciones de los pacientes típicos que se observan en la práctica general de la neurología y para aportar sugerencias para nuevas mejoras en el futuro.

Tabla 2. Criterios de McDonald 2010 para diagnóstico de EM

Clínica (Brotos)	Lesiones objetivas	Requisito adicional para el diagnóstico	
2 o más	2 o más	Ninguno: La evidencia clínica es suficiente	(1)-Diseminación en el espacio ≥1 lesión en T2 por lo menos en 2 áreas del SNC
2 o más	1	Diseminación en el espacio demostrada por: ✓ RM (ver criterios adicionales de RM 1) o ✓ Nuevo brote localizado en otra zona	- periventricular - yuxtacortical - infratentorial - médula espinal
1	2 o más	Diseminación en el tiempo demostrada por: ✓ RM (ver criterios adicionales de RM 2) o ✓ 2º brote	(2)- Diseminación en el tiempo • Una nueva lesión T2 y/o realizada con Gadolinio en una RM de seguimiento respecto a una RM anterior o • Lesiones simultáneas asintomáticas con y sin contraste en cualquier movimiento
1	1	Diseminación en el espacio demostrada por: ✓ RM (1) o nuevo brote localizado en otra zona y Diseminación en el tiempo demostrada por: ✓ RM (2) o 2º brote	

## RESONANCIA MAGNETICA Y EM

La resonancia magnética (RM) es la técnica más sensible en el estudio de la esclerosis múltiple (EM), ya que detecta lesiones de características desmielinizantes en el 95% de pacientes con EM clínicamente definida (62). Como consecuencia de esta alta sensibilidad, la RM se ha convertido en una técnica esencial para el diagnóstico de la EM y se ha considerado que puede ser un buen marcador pronóstico (63,64) en la fase inicial de la enfermedad, tanto para la predicción de futuras recurrencias clínicas, como para conocer la gravedad de la posible discapacidad futura (65,66,67). Por otra parte nos aporta información que ayuda a la mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad y se utiliza en la mayoría de ensayos clínicos como un marcador de la eficacia de nuevos tratamientos (66,68,69).

## Lesiones en T2

No existen características morfológicas patognomónicas de la lesión desmielinizante en RM, pero típicamente las lesiones visibles en las secuencias potenciadas en T2 (Fig.1) son múltiples y casi siempre menores de 25 mm, muestran generalmente una morfología nodular y su eje mayor es perpendicular al eje anteroposterior de los hemisferios cerebrales; tienden a localizarse en situación periventricular posterior, cuerpo calloso, sustancia blanca yuxtacortical y en el parénquima infratentorial; cuando confluyen dan una imagen de márgenes irregulares con un margen externo en “sierra”. Las lesiones en el cuerpo calloso son raras en otros procesos diferentes a la EM por lo que se consideran un hallazgo sensible y específico de EM; como se identifican mejor con las secuencias FLAIR en el plano sagital, es aconsejable utilizar esta secuencia en el diagnóstico inicial de la enfermedad. En un 65% de los pacientes se detectan lesiones yuxtacorticales que afectan a las fibras en “U” y dan una imagen “en anillo abierto” que también se considera un hallazgo específico de la enfermedad (70); por afectar especialmente a los lóbulos frontales se han correlacionado con la aparición de trastornos neuropsicológicos (71).

Desde el punto de vista anatomopatológico, la hiperseñal en las secuencias ponderadas en T2 refleja un aumento de la concentración de agua, pero su substrato patológico varía en función de su fase evolutiva. En las lesiones agudas la hiperseñal se debe a la existencia de edema vasogénico y celular, y en menor escala a la infiltración macrofágica y a la activación y proliferación de astrocitos. En las lesiones crónicas la contribución histopatológica a la alteración de la señal de RM es más heterogénea ya que las placas contienen axones desmielinizados, astrocitos y líquido extracelular de bajo contenido proteico.

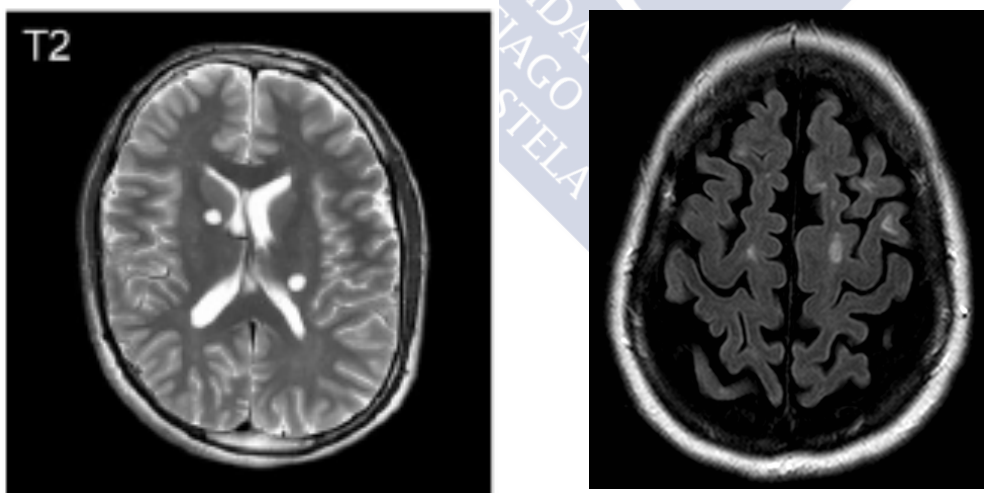


Figura 1: Lesiones en T2



## Lesiones en T1

Un 10-20% de las lesiones de hiperseñal en T2 se identifican en forma de hiposeñal en las secuencias ponderadas en T1, (72). En las lesiones activas se debe a la presencia de edema y grados variables de desmielinización y puede desaparecer o al menos reducirse en intensidad y tamaño, cuando se resuelve el proceso inflamatorio y se produce remielinización (73). En las lesiones crónicas refleja la presencia de destrucción tisular irreversible (74) y la hiposeñal es persistente. Esto es importante porque la detección de lesiones de hiposeñal “agujeros negros” (Fig.2) en un estudio de RM sugiere un proceso más agresivo, con un alto grado de destrucción tisular y de disminución de la densidad axonal (75).

En algunas situaciones la inyección de contraste paramagnético (Gadolinio-DTPA), en secuencias ponderadas en T1, da lugar a realce de alguna de las lesiones lo que indica rotura de la (BHE) (Fig.3) y por tanto permite identificar de forma selectiva las lesiones con actividad inflamatoria (76). En modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica el realce con gadolinio se asocia a la presencia de macrófagos (77,78). Por otra parte se ha apreciado correlación entre el volumen de lesión con realce y los niveles de proteína miélinica básica en el LCR (que es un marcador de destrucción miélinica) (76,79). La morfología de las lesiones con realce es generalmente nodular, pero puede observarse un realce en anillo concéntrico completo o incompleto (80); la aparición de un realce incompleto es muy sugestiva de lesiones desmielinizantes y permite diferenciar las formas pseudotumorales de las lesiones tumorales o infecciosas (81), ya que los márgenes de la lesión en los que no existe realce corresponden a una zona lesional que contacta con sustancia gris en la que existe menor reacción inflamatoria. La duración del realce oscila entre dos y ocho semanas aunque en un 5% persiste durante tres o cuatro meses.

La incidencia de lesiones que se realzan con el contraste es más frecuente en las formas recurrentes de la enfermedad y se ha apreciado que disminuye cuando se entra en la forma secundaria progresiva de la enfermedad. En la forma primaria progresiva las lesiones activas son poco frecuentes, lo que indica que en esta forma clínica existe un menor grado de inflamación. Se ha podido comprobar que el número y volumen de estas lesiones predice la aparición y gravedad de las recurrencias clínicas (82) y el desarrollo de atrofia cerebral (83) aunque no son buenos predictores del grado de progresión futura de la discapacidad neurológica (84), a pesar de que en las formas benignas y en las formas secundarias progresivas hay menos captación que en las formas remitentes-recurrentes (85,86).

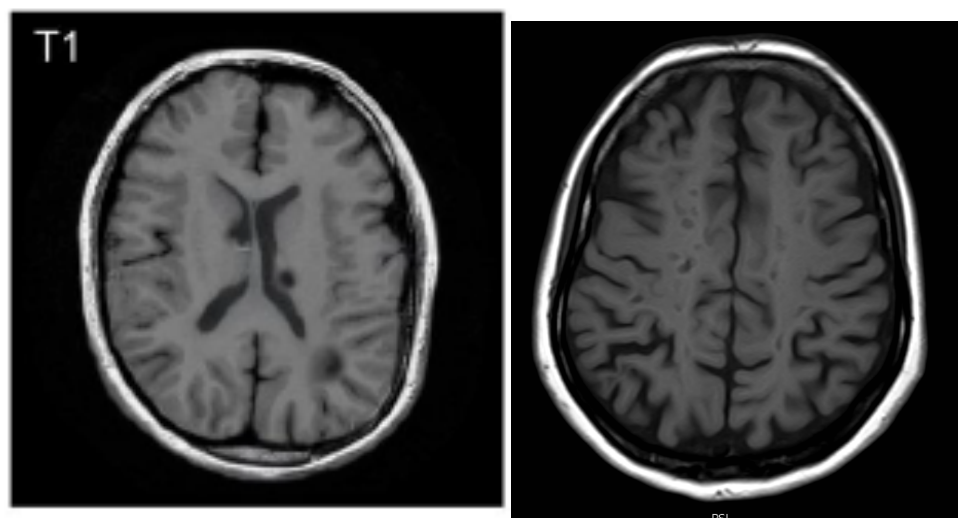


Figura 2: Lesiones en T1 “agujeros negros”

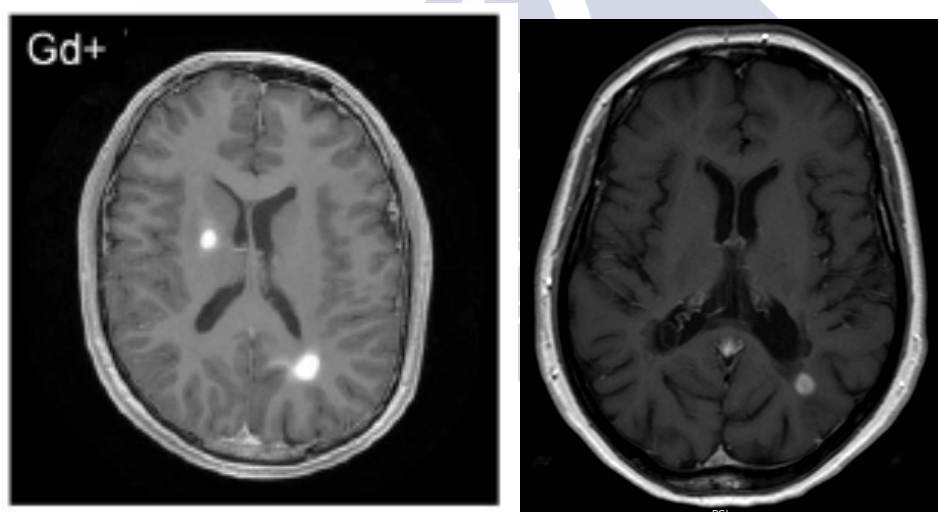


Figura 3: Lesiones T1 que se realzan con Gd

## Lesiones de Atrofia Cerebral

Desde la realización de estudios de TC cerebral se conoce que los pacientes con EM desarrollan atrofia cerebral y en RM se han descrito hallazgos similares (Fig. 4), apreciándose que, en estos pacientes, la velocidad del desarrollo de atrofia es 4 veces mayor que en población sana (0,8-1% / año). El mecanismo por el que se produce la atrofia no es bien comprendido aunque se supone que es debido a pérdida axonal y mielínica. En las primeras fases se produce a expensas de la sustancia blanca aunque no se ha demostrado clara relación entre la carga lesional en T2 y el desarrollo de atrofia, lo que sugiere la existencia de otros mecanismos.

En estudios de espectroscopia por RM se ha podido demostrar una disminución del N-acetil-aspartato (NAA) en fases precoces de la enfermedad, tanto en tejido lesional como en tejido aparentemente sano, lo que sugiere una alteración difusa microscópica de la sustancia blanca y/o patología en la sustancia gris cortical y subcortical. En las fases más evolucionadas, la atrofia es mayormente a expensas de la sustancia gris y se correlaciona con la aparición de trastornos cognitivos, en estudios longitudinales se ha podido comprobar correlación entre la discapacidad clínica y grado de atrofia cerebral.

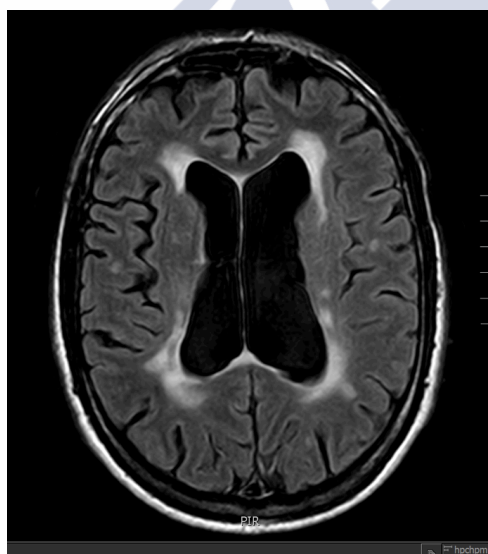


Figura 4: Atrofia cerebral

## PRONÓSTICO

La EM habitualmente se manifiesta por síntomas y signos neurológicos, que constituyen los brotes y que se encuentran separados por periodos variables de tiempo de remisión clínica. La recuperación de los brotes inicialmente suele ser completa; esta es la fase RR y dura generalmente entre ocho y veinte años. A los 10-15 años el 50% de los pacientes pasarán, a una fase de deterioro neurológico progresivo que se denomina forma SP. En esta fase es cuando se produce la mayor discapacidad que interfiere en la vida habitual. No hay indicadores exactos que predigan cuando un paciente con una forma RR de EM pasará a una forma SP, ni si lo hará.

Existen casos de EM con evolución muy rápida, de curso fulminante, monofásico y que ocasiona la muerte a las pocas semanas del inicio. Otras formas, sin ser agudas, son de evolución rápida y maligna; pueden considerarse como tales aquellas que originan la muerte del paciente tras cinco años de evolución.

Se denominan formas “benignas” aquellas que permiten llevar una vida normal tras 10-15 años de evolución ( $EDSS \leq 3$ ) y constituyen el 30% de los pacientes. Con el paso de más tiempo, estas formas pueden ser incapacitantes.

Por otra parte, en la EM existe una fase preclínica, en la que por casualidad pueden detectarse lesiones en RM sin clínica; es el denominado Síndrome Radiológico Aislado (RIS).

En los estudios sobre la evolución natural de la enfermedad (87,88) los factores pronósticos clínicos desfavorables relacionados con un inicio más precoz de la fase progresiva y una peor evolución son el sexo masculino, el comienzo por encima de los 40 años, la clínica inicial piramidal o cerebelosa, el breve periodo entre el primero y segundo brote y las secuelas tras el primer brote.

Sin embargo, el impacto del sexo en la evolución de la enfermedad y la progresión de la discapacidad es bastante complejo. No se sabe si el sexo es un factor de riesgo para la conversión a EM de los pacientes asintomáticos con lesiones en la RM (RIS). En el ensayo del tratamiento de pacientes con neuritis óptica ser hombre es un factor de riesgo para la conversión de CIS a EM clínicamente definida (89) pero en otras cohortes de CIS que no se limitan a la neuritis óptica, el sexo femenino no afectó significativamente el resultado (90). Por otra parte, mientras que algunos grupos han postulado que el sexo masculino es un factor negativo para el desarrollo de EMSP, dos grandes cohortes de Suecia (91) y Holanda no revelaron una reacción entre el sexo y el desarrollo de EMSP. Asimismo, en una cohorte de 552 pacientes con EMPP, con síntomas sensitivos de inicio y la edad más joven tienen pronóstico mejor, mientras que el sexo no influye en la progresión a un estado de discapacidad EDSS de 6,0 (92).

También se ha visto (93) que las recaídas dentro de los primeros 5 años afectan a la progresión de la enfermedad solo a corto plazo y que su impacto a la larga es mínimo. La progresión de la discapacidad es más lenta que la hallada en anteriores estudios longitudinales. El sexo masculino y el inicio tardío son factores de mal pronóstico y no repercuten a largo plazo.

En los estudios de historia natural de las últimas décadas realizados en las formas primarias progresivas de la EM (EM-PP), los pacientes tardaban entre 6 y 8 años en llegar a una EDSS 6. Sin embargo, en estudios más recientes (92), un 25% no necesitaba apoyo para caminar después de 25 años desde el inicio de los síntomas; en este mismo estudio se identificaron dos indicadores de progresión lenta de la EM-PP: el inicio con síntomas sensitivos y el comienzo a edad temprana.

Según los datos recogidos de diferentes registros (94), los pacientes con EM tienen mayores tasas de mortalidad en comparación con la población general, lo que indica que la EM es un problema importante de salud pública. Combinando las tasas de mortalidad de British Columbia, Vancouver y los registros daneses se ha observado una reducción de la esperanza de vida en pacientes con EM de entre 7 y 10 años. Sin embargo, el registro danés ha demostrado que el tiempo de supervivencia ha mejorado en las últimas décadas, probablemente debido a los avances médicos, incluido el tratamiento de las infecciones respiratorias aunque estos datos de mortalidad se hayan obtenido a partir de pacientes no tratados.

Con todo ello, aunque podemos identificar los factores pronósticos clínicos desfavorables, no disponemos de un marcador predictivo altamente específico que pueda ser aplicado a un paciente individual (95). Por otra parte, algunos de los factores clínicos de mal pronóstico afectan a la progresión de la enfermedad solo a corto plazo con un impacto mínimo a largo plazo (93).

La RM se ha convertido en una técnica esencial no solo para el diagnóstico, sino también como marcador pronóstico en la fase inicial de la enfermedad, tanto en relación con la frecuencia y la gravedad de futuras recurrencias clínicas, como en el grado de futura discapacidad (96). Además contribuye a una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad y a la valoración de la eficacia de los nuevos tratamientos (97).

Sin embargo, con las técnicas convencionales de RM en secuencias T2 y FLAIR no se ha podido demostrar una buena correlación entre los hallazgos clínicos y los hallazgos de neuroimagen (66) aunque en estudios longitudinales la detección de nuevas lesiones sea entre cinco y diez veces superior que el número de episodios de recurrencia clínica (98); ello sugiere que la RM es mucho más sensible que la clínica para detectar actividad en fases de remisión y esta es una de las razones por las que se ha propuesto la determinación del volumen lesional en T2 como un marcador intermedio en la evaluación de la eficacia de nuevos tratamientos (99,100). Asimismo, en el SDA se ha propuesto la carga lesional en T2 como un factor predictivo del curso clínico.

Sin embargo, no es posible establecer un pronóstico individual a partir de un estudio de RM y así pacientes con gran carga lesional en un estudio inicial en T2 pueden tener una buena evolución y otros con poca carga lesional en T2 tener una grave alteración clínica. La causa de esta disociación es multifactorial:

1. La evaluación clínica se fundamenta en la escala EDSS que tiene importantes problemas metodológicos: limitada reproductibilidad interindividual, falta de linealidad y excesiva potenciación de los trastornos motores al tiempo que minimiza los cognitivos.
2. La medición del volumen lesional en T2 no establece diferencias en función de la localización de las lesiones en áreas más o menos elocuentes. Las lesiones en

- médula y fosa posterior tiene una mayor relación con la clínica que aquellas localizadas en los hemisferios.
3. Las lesiones en T2 y FLAIR son inespecíficas y no permiten diferenciarlas sobre la base de su substrato patológico predominante. En estas secuencias la inflamación, la desmielinización, la gliosis y la destrucción neuronal se manifiestan como una señal hiperintensa.
  4. Las secuencias habituales (T2 y FLAIR) estudian mal las lesiones de la fosa posterior, de la médula espinal y de la corteza cerebral.
  5. Con las técnicas T2 y FLAIR no se mide el grado de alteración de la sustancia blanca de apariencia normal.
  6. Con las técnicas habituales no es posible evaluar la reorganización funcional en las zonas no lesionadas.

Utilizando secuencias ponderadas en T1 y contraste endovenoso también se ha demostrado que la RM identifica de cinco a diez veces más lesiones activas que las que se manifiestan clínicamente y esto aún en fases de estabilidad clínica. Tras el tratamiento con altas dosis de esteroides intravenosos se observa una rápida disminución de todas las lesiones activas (101). Asimismo, en pacientes sometidos a terapias inmunomoduladoras también se ha observado una significativa disminución en el número de lesiones con actividad inflamatoria (102). Esto ha hecho que la modificación en la captación de gadolinio se utilice como un parámetro en todos los estudios clínicos con nuevos tratamientos.

El mismo problema que con la clínica se ha planteado con los estudios de resonancia. A pesar poder medir la carga lesional en T2, la carga lesional en T1 y la carga lesional con captación de gadolinio, no es posible establecer el pronóstico individual de un paciente a largo plazo a partir de un estudio inicial de RM porque las lesiones en T2 son inespecíficas y se manifiestan igualmente hiperintensas representando indistintamente edema, gliosis, inflamación, desmielinización, remielinización y pérdida de axonal (103). Tampoco se ha demostrado que haya correlación entre las lesiones T1 captantes de gadolinio y el posterior desarrollo de discapacidad (84,104).

La progresión se ha relacionado con la pérdida axonal medida por espectroscopia RM (62) y en los últimos años se están desarrollando nuevas técnicas de RM que permitan detectar de forma específica, sencilla y reproducible las alteraciones que mejor se correlacionen con el grado de discapacidad clínica a largo plazo. Entre estas técnicas cabe destacar la espectroscopia de protón, la transferencia de magnetización, la RM de difusión, la RM de perfusión y la RM funcional (BOLD), pero los resultados son controvertidos y en muchas ocasiones no reproducibles entre distintos centros.

Aunque no hay suficiente evidencia que permita establecer qué criterios son los óptimos, la presencia de actividad en la RM (lesiones nuevas en T2 o con realce de gadolinio) y la aparición de brotes y/o de progresión en los 6-12 primeros meses de tratamiento se podrán considerar como predictores de mala respuesta. Actualmente los criterios de Río y los posteriormente modificados por Sormani así como las recomendaciones de Freedman utilizan la clínica, la progresión de discapacidad y la RM para evaluar la respuesta a tratamientos y el pronóstico de la enfermedad a corto y medio plazo (105,106,107,108,109), pero no disponemos de datos en relación con el pronóstico a largo plazo.



La carga lesional en T2 en la RM basal (110) y la localización de las lesiones se han asociado a una peor evolución pero no hay estudios extensos a largo plazo que relacionen las medidas de daño axonal en la RM con la evolución a largo plazo: agujeros negros en T1, atrofia cerebral, atrofia de sustancia gris, atrofia de sustancia blanca, medidas de transferencia de magnetización y carga lesional intracortical.

Sabemos que un 10-20% de las lesiones de hiperseñal detectadas en densidad protónica/T2 se identifican como hiposeñal en las secuencias ponderadas en T1 y que esta hiposeñal refleja un sustrato patológico diferente en función de que la lesión sea activa o crónica: en el primer caso refleja la presencia de edema y grados variables de desmielinización y su hiposeñal puede desaparecer en 2-3 meses al disminuir la inflamación y el edema y producirse remielinización. Las lesiones crónicas (verdaderos “agujeros negros”) son aquellas en las que persiste la hiposeñal en una RM realizada al menos 3 meses después y se caracterizan histológicamente por pérdida irreversible del tejido y destrucción axonal (111) aunque estudios más recientes han demostrado una gran variabilidad en su sustrato patológico (112).

Ya que las lesiones en T1 se han relacionado con lesión axonal irreversible en los estudios de anatomía patológica, deberían tener un papel potencial en la medición de la neurodegeneración en la EM y podrían ser una herramienta muy útil en el pronóstico (113). Algunos estudios han podido demostrar que el volumen lesional en T1 tiene una mejor correlación con la progresión de la discapacidad que la obtenida utilizando el volumen lesional en T2 (75,114). También se ha relacionado la carga lesional en T1 con el desarrollo más rápido de atrofia cerebral (115).





# JUSTIFICACION

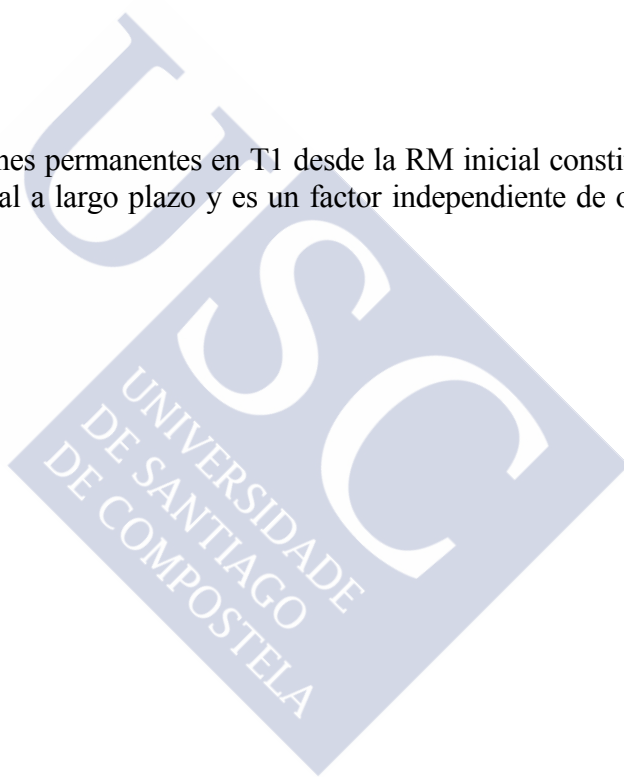




La carga lesionar en secuencias T2 y la captación de gadolinio, se han considerado factores pronósticos a largo plazo. Las lesiones persistentes en T1 no se han evaluado debidamente como factor pronóstico porque hay dificultades técnicas para confirmarlas, pero su existencia sugiere una lesión estructural irreversible con pérdida de tejido cerebral.

## **HIPOTESIS**

La existencia de lesiones permanentes en T1 desde la RM inicial constituye un factor de mal pronóstico funcional a largo plazo y es un factor independiente de otras variables clínicas.





## OBJETIVOS





## OBJETIVOS:

### Objetivos primarios:

- Conocer si la detección inicial de lesiones en T1 se relaciona con una mala evolución clínica y un peor pronóstico de la enfermedad.
- Conocer si la existencia de lesiones en T1 es un factor pronóstico independiente de otros factores (localización de las lesiones, síntomas de inicio, edad, sexo y grado de invalidez).

### Objetivos secundarios:

- Conocer la incidencia de las lesiones T1 en el primer estudio de RM.
- Comprobar si la evolución clínica se relaciona con:
  - El sexo
  - La edad de inicio
  - Las características clínicas (mono o multifocales)
  - Los síntomas de inicio de la enfermedad
  - El grado de invalidez inicial
  - La carga lesional en T1
  - La localización hemisférica de las lesiones en T1
  - La captación de Gadolinio
  - La carga lesional en T2
  - La localización de las lesiones (supra o infratentorial)





# MATERIAL Y METODOS





Estudiamos 72 pacientes con esclerosis múltiple clínicamente definida seguidos en nuestro Servicio. Todos los enfermos han sido evaluados **un mínimo de ocho años** y con el fin de eliminar otras variables que pudieran influir en el pronóstico se agruparán los datos según:

- Sexo
- Edad al inicio de la enfermedad
- Síntomas de inicio
- EDSS y NRS al inicio de la enfermedad

#### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

1. Pacientes con forma remitente-recurrente de EM
2. Tratados con algún tipo de inmunomodulador
3. Con lesiones persistentes de hiposeñal en hemisferios cerebrales

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Desaparición de la lesión de hiposeñal en un estudio posterior
2. Ausencia de tratamiento inmunomodulador

### **Estudios de resonancia magnética:**

Todos los estudios de RM se han realizado con sistemas de 1.5 Tesla y en todos los pacientes se dispone de al menos dos estudios de RM. Las secuencias ponderadas en T2 se han realizado con TR 2500 msg y TE 14/85 msg; las secuencias ponderadas en T1 se han realizado con TR 550 msg y TE 14 msg. En todos los casos se han realizado cortes axiales de 10 mm. El estudio con contraste se realizó utilizando 0,1 mmol/kg de gadolinio-DTPA en una secuencia ponderada en T1 (TR 550 msg, TE 14 msg)

Definimos un “**agujero negro**” como una lesión hipointensa en T1, con relación a la sustancia blanca normal siempre asociada con un área de hiperseñal en T2. No consideramos agujeros negros, aquellas lesiones que tengan las características anteriores pero muestren realce total o parcial tras la administración de contraste. Consideramos que una imagen inicial de hiposeñal en T1 es un verdadero “agujero negro” cuando la misma persiste en un estudio que se haya realizado posteriormente, al menos 6 meses después. Por dicho motivo y en todos los pacientes dispondremos de al menos dos estudios de RM que permitirán confirmar si una lesión en T1 en una primera RM es realmente un “agujero negro”.

En relación con la localización de las lesiones, definimos las lesiones periventriculares como aquellas que contactan con los ventrículos laterales o con el III ventrículo (las lesiones infratentoriales que contactan con la superficie del IV ventrículo no se consideran periventriculares). Las lesiones yuxtacorticales son aquellas situadas en la sustancia blanca subcortical adyacente a la sustancia gris; se excluyen en esta definición las lesiones periventriculares de gran tamaño que alcanzan periféricamente la sustancia blanca yuxtacortical. Las lesiones profundas son aquellas situadas entre la

región periventricular y la corteza cerebral.

Para la posterior evaluación de la carga lesional en T1 se clasificará a los pacientes en dos grupos: grupo 1 ( $\leq 3$  lesiones), grupo 2 ( $> 3$  lesiones).

Para la evaluación de la carga lesional en T2 clasificamos a los pacientes en tres grupos: grupo 1 ( $\leq 3$  lesiones), grupo 2 (entre  $> 3$  lesiones y  $\leq 9$  lesiones) y grupo 3 ( $> 9$  lesiones).

En relación con las manifestaciones clínicas, éstas se han clasificado en mono o multifocales y agrupamos a los pacientes en función de sus síntomas en clínica óptica, hemisférica (motora y/o sensitiva), de fosa posterior (cerebelosa y/o de tronco cerebral) y medular.

## Estudios clínicos:

Todos los pacientes han sido consultados por el mismo neurólogo que ha evaluado su situación clínica cada 3 ó 6 meses. En todos los casos se dispone de una exploración clínica completa y una evaluación de su grado de invalidez clínica mediante la escala EDSS (**anexo I**). Para comprobar la coherencia de los datos de la EDSS se realizó una evaluación neurológica con la escala NRS (**anexo II**). La aplicación de estas escalas se realiza siempre por el mismo evaluador con (el fin de evitar) las diferencias interevaluador inherentes a las mismas.

Las escalas EDSS y NRS se evaluaron cada 6 meses. Se estableció que un paciente había empeorado su EDSS si el valor final era más de 1.0 puntos superior al basal y que estaba estable si no había alcanzado ese valor. En relación con la NRS el criterio de empeoramiento era la disminución de 5 puntos respecto al basal. Se consideró que estaba estable si no había alcanzado ese valor. Además se clasificaron los pacientes en función de la escala EDSS entre los que tenían un valor menor o mayor de 3,5 puntos. La evaluación funcional mediante la escala NRS (con  $NRS \leq 65$  y con  $NRS > 65$ ).

Para evaluar de forma más objetiva la relación entre las lesiones T1 y la evolución clínica, hemos excluido del estudio a aquellos pacientes en los que los síntomas de inicio fueran compatibles con lesión medular y se han evaluado exclusivamente aquellos que han sido tratados con inmunomoduladores.

## Tratamientos realizados:

En todos los casos los brotes han sido tratados con una dosis de 1 gr de metilprednisolona iv. durante 3 días. Posteriormente, la actitud terapéutica en los pacientes seguidos en nuestra consulta ha sido diferente en función de la situación clínica del enfermo, la alteración funcional que presentaba y en algunos casos el deseo personal del paciente de recibir determinado tratamiento. Todos los enfermos han sido tratados con alguno de los inmunomoduladores disponibles.

## Estudio estadístico:

Los datos cuantitativos se describirán por el número de observaciones disponibles y ausentes, media, mediana, desviación estándar, rango (máximo y mínimo) y primer y tercer cuartiles; los datos ausentes se tabularán con su frecuencia, pero no se incluirán en el cálculo de los porcentajes.

Se han comparado con el Test de McNemar las puntuaciones de la escala EDSS y NRS al inicio y después de 96 meses de seguimiento.

Se valoró la EDSS al inicio y se calcularon las diferencias entre los dos grupos (con y sin lesión en T1) con el test exacto de Fisher y las evoluciones de EDSS y NRS (en pacientes con y sin lesiones en T1) con el test Mann-Whitney.

La relación entre la presencia o no de lesiones en T1 y la evolución de la EDSS se analizó aplicando el test de Kaplan-Meier. Por otra parte realizaremos dos grupos de pacientes: uno con  $EDSS \leq 3.5$  y otro con  $EDSS > 3.5$  y se estudiará mediante un test de Chi-cuadrado su relación con la existencia o no de lesiones en T1. Se hará lo mismo con la evaluación funcional mediante la escala NRS (con  $NRS \leq 65$  y con  $NRS > 65$ ).

Para conocer si existe relación entre localización de las lesiones y evolución de la EDSS se realizará un análisis de Kaplan-Meier. Se realizará un test del Chi-cuadrado relacionando localización de las lesiones con los dos grupos de puntuación en la escala EDSS descritos anteriormente.

La relación entre la carga lesional en T1 y la EDSS y la NRS finales se estudiará mediante un test de Chi-cuadrado previa realización de 2 grupos: grupo 1 ( $\leq 3$  lesiones) y grupo 2 ( $> 3$  lesiones) y esto se comparará con la EDSS al inicio y a los 3, 6 y 8 años.

La carga lesional en T2 y la evolución de EDSS y NRS se estudiará mediante un test de Chi-cuadrado previa realización de 3 grupos: grupo 1 ( $\leq 3$  lesiones), grupo 2 (entre  $> 3$  lesiones y  $\leq 9$  lesiones) y grupo 3 ( $> 9$  lesiones) y esto se comparará con la EDSS al inicio y a los 3, 6 y 8 años.

El *odds ratio* y el 95% de intervalos de confianza se calcularon mediante un análisis multivariante de regresión logística y también se calculó así, el riesgo relativo derivado de presentar lesiones en T1. Se consideró significativo  $p < 0.05$ , utilizando el programa SPSS v 15.0.

### **Software estadístico:**

La recogida de los datos se realizará en una hoja de Microsoft Excel<sup>®</sup>, versión de 2007, según el formato expuesto en el anexo III de este documento. Para la realización de todos los procesos de gestión de datos, generación de las tablas descriptivas, análisis estadísticos, gráficos y listados de valores individuales se utilizará la versión 8 del sistema SAS<sup>®</sup>.



## RESULTADOS







# 1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

## 1.1 Datos demográficos

El 54 % del total de la muestra fueron hombres frente al 46 % de mujeres. La edad media de los pacientes fue de 30 años para el total de la muestra, con edades comprendidas entre los 17 y los 49 años.

Tabla 3. Distribución del sexo de los pacientes

Sexo	n	%
Varón	39	54.17
Mujer	33	45.83
Total	72	100.00



Figura 5: Distribución por sexo

Tabla 4. Distribución de la edad (años) de los pacientes

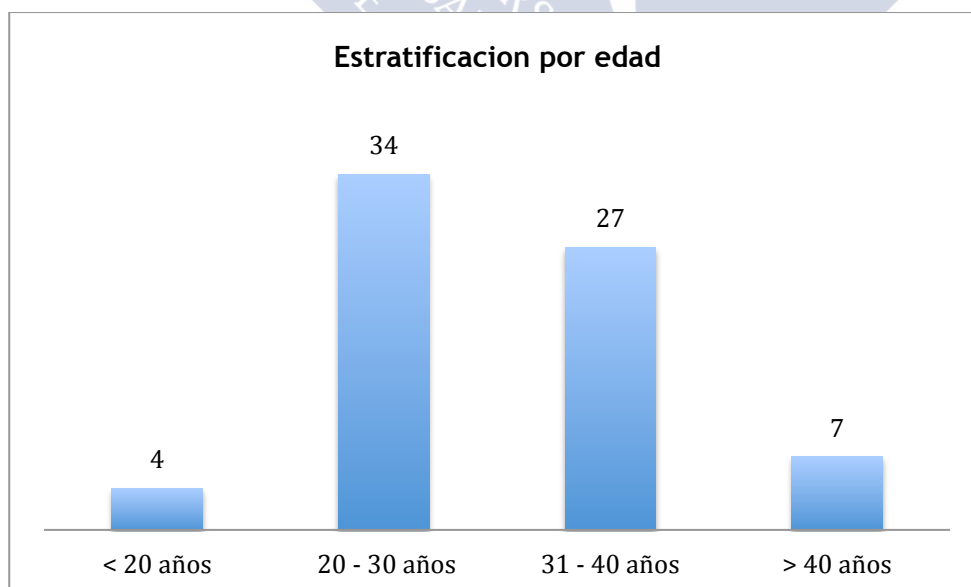
	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Edad	30.14	30.00	25.00	34.00	7.11	17.00	49.00	72

La edad de los pacientes ha sido estratificada en los siguientes intervalos:

- < 20 años
- 20 -30 años
- 31-40 años
- > 40 años

**Tabla 5. Estratificación de la edad (años) de los pacientes**

Edad	n	%
< 20 años	4	5.56
20 - 30 años	34	47.22
31 - 40 años	27	37.50
> 40 años	7	9.72
Total	72	100.00



**Figura 6: Estratificación por la edad**

## 1.2 Datos de la enfermedad

El inicio de la enfermedad fue monofocal (25) en el 34.7% de los pacientes y multifocal (47) en el 65.3% de los pacientes.

Tabla 6. Tipo de inicio de la enfermedad

Características clínicas	n	%
<b>Monofocal</b>	25	34.72
<b>Multifocal</b>	47	65.28
<b>Total</b>	72	100.00

**Inicio de la Enfermedad**

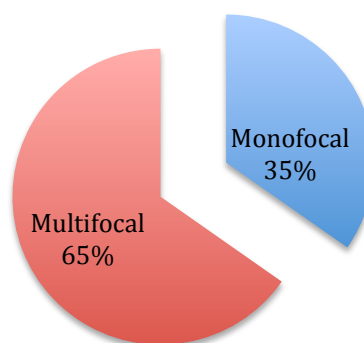


Figura 7: Inicio de la enfermedad

Tabla 7. Tipo de sintomatología de inicio de la enfermedad

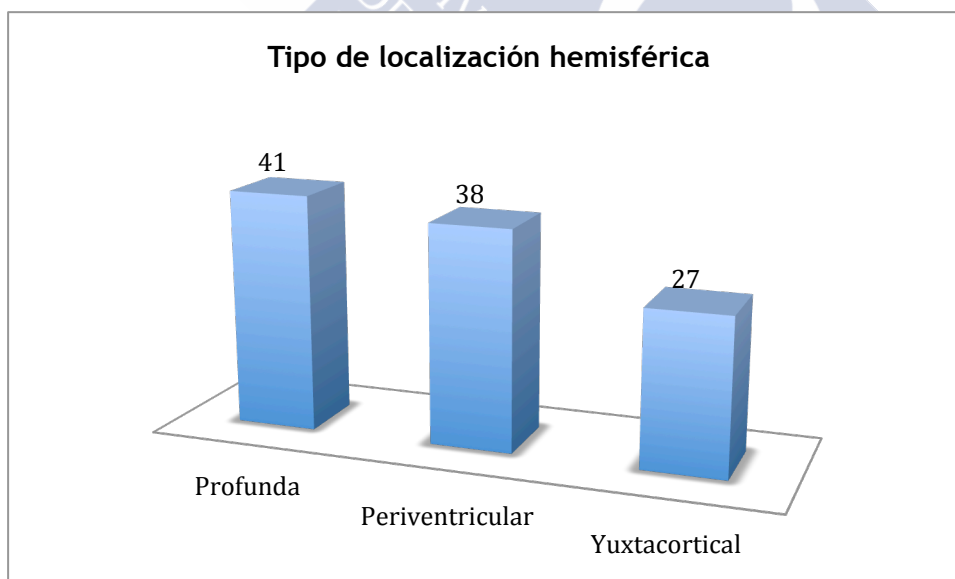
Síntomas de inicio	n	%
<b>Óptica</b>	30	41.67
<b>Hemisférica</b>	35	48.61
<b>Fosa posterior</b>	38	52.78

Considerando las localizaciones hemisféricas (profunda, periventricular y yuxtacortical), el 40.3% presentó una única localización y el resto de los pacientes presentaban varios tipos de localizaciones.

Según el tipo de localización:

**Tabla 8. Tipo de localización hemisférica**

Localización hemisférica	n	%
Profunda	41	56.94
Periventricular	38	52.78
Yuxtacortical	27	37.50



**Figura 8: Tipo de localización hemisférica**

El 61.1% tenían lesiones en T1 al inicio de la enfermedad frente al 38.9% que no presentaban lesiones en T1.

**Tabla 9. Presencia/ ausencia de lesiones en T1**

Lesiones en T1	n	%
No	28	38.89
Si	44	61.11
Total	72	100.00

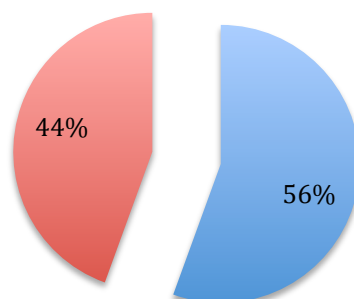
Agrupando a los pacientes en función del número de lesiones en T1, el 55,5% tenían menos de 3 lesiones y el 44,4% más de tres.

**Tabla 10. Número de lesiones en T1**

Número de lesiones en T1	n	%
$\leq 3$ lesiones	40	55.56
$> 3$ lesiones	32	44.44
Total	72	100.00

### Numero de lesiones en T1

■  $\leq 3$  lesiones ■  $> 3$  lesiones

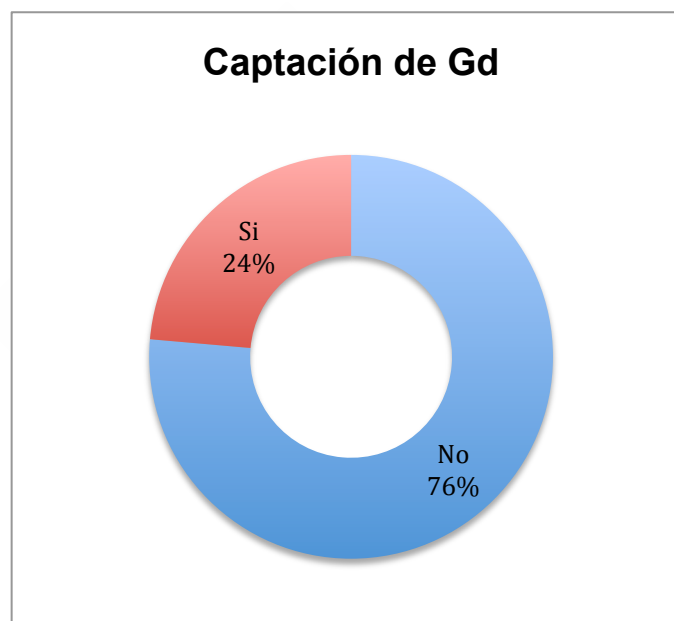


**Figura 9: Número de lesiones en T1**

El 23.6% de los pacientes presentó captación de gadolinio al inicio de la enfermedad frente al 76.4% que no presentaba.

**Tabla 11. Presencia/ ausencia de captación de gadolinio**

Captación de gadolinio	n	%
No	55	76.39
Si	17	23.61
Total	72	100.00



**Figura 10: Captación de Gadolinio**

La distribución de la carga lesional en T2 fue: 33,3% de los pacientes menos de 4 lesiones en T2, el 44,4% entre 4 y 9 lesiones en T2 y el 22,2% más de 9 lesiones en T2.

**Tabla 12. Carga lesional en T2**

Número de lesiones en T2	n	%
≤ 3 lesiones	24	33.33
4 - 9 lesiones	32	44.44
> 9 lesiones	16	22.22
Total	72	100.00

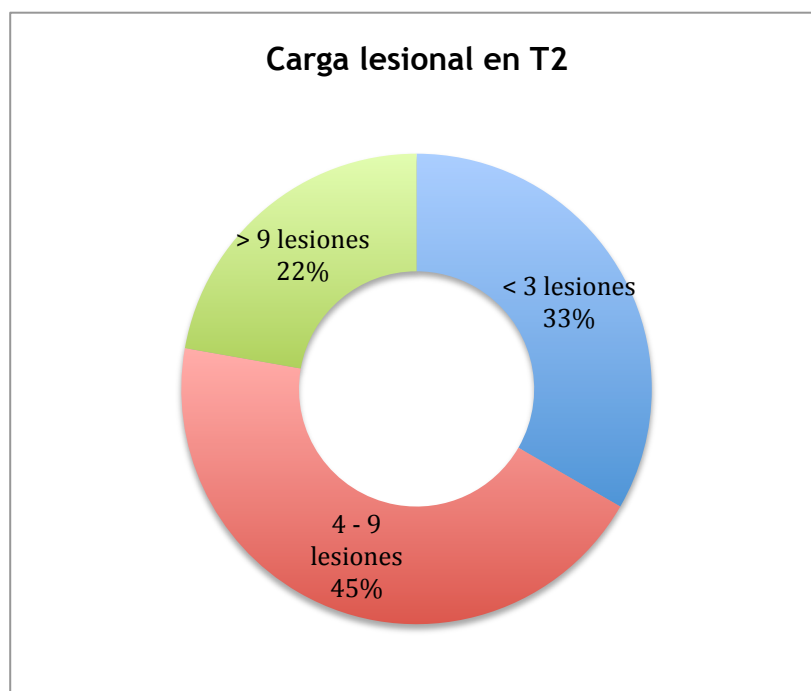


Figura 11: Carga lesional en T2

Por otra parte, todos los pacientes (100%) presentaban localizaciones supratentoriales, y además en el 37.5% de los casos también presentaban lesiones infratentoriales.

Tabla 13. Localización de las lesiones en T2

Localización lesiones en T2	n	%
Supratentoriales	45	62.50
Supratentoriales + Infratentoriales	27	37.50
Total	72	100.00

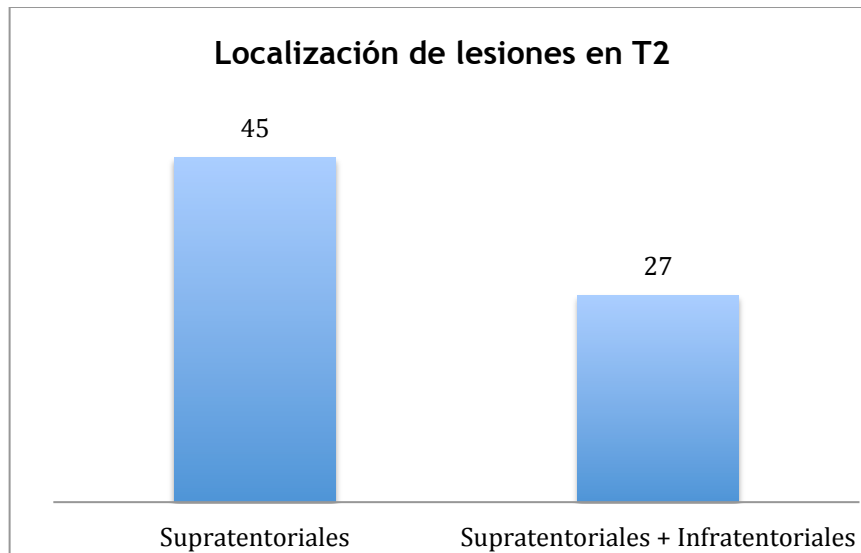


Figura 12: Localización de las lesiones en T2

## 2 EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FUNCIONAL DE LA ENFERMEDAD

### 2.1 Evolución clínica: EDSS

Al comienzo de la enfermedad, la puntuación media de los pacientes de nuestra muestra fue de 2.6 puntos y la mediana de 2.5 puntos. El rango de valores oscilaba entre 1 y 5 puntos.

Los valores más frecuentes al comienzo del estudio fueron 2 y 3 puntos con el 27.8% y 25%, respectivamente. Ningún paciente presentó valores por encima de los 5 puntos.

Estratificando a los pacientes en función del valor de la EDSS inicial y estableciendo 3.5 como punto de corte, el 87.5% presentó valores menores o iguales a 3.5 y el 12.5% valores superiores a 3.5 puntos.

Tabla 14. Valor de la escala EDSS al comienzo

	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
EDSS	2.55	2.50	2.00	3.00	0.99	1.00	5.00	72



Tabla 15. Distribución de los valores de la escala EDSS al comienzo

Escala EDSS inicial	n	%
1 punto	7	9.72
1.5 puntos	8	11.11
2 puntos	20	27.78
2.5 puntos	3	4.17
3 puntos	18	25.00
3.5 puntos	7	9.72
4 puntos	5	6.94
4.5 puntos	3	4.17
5 puntos	1	1.39
Total	72	100.00

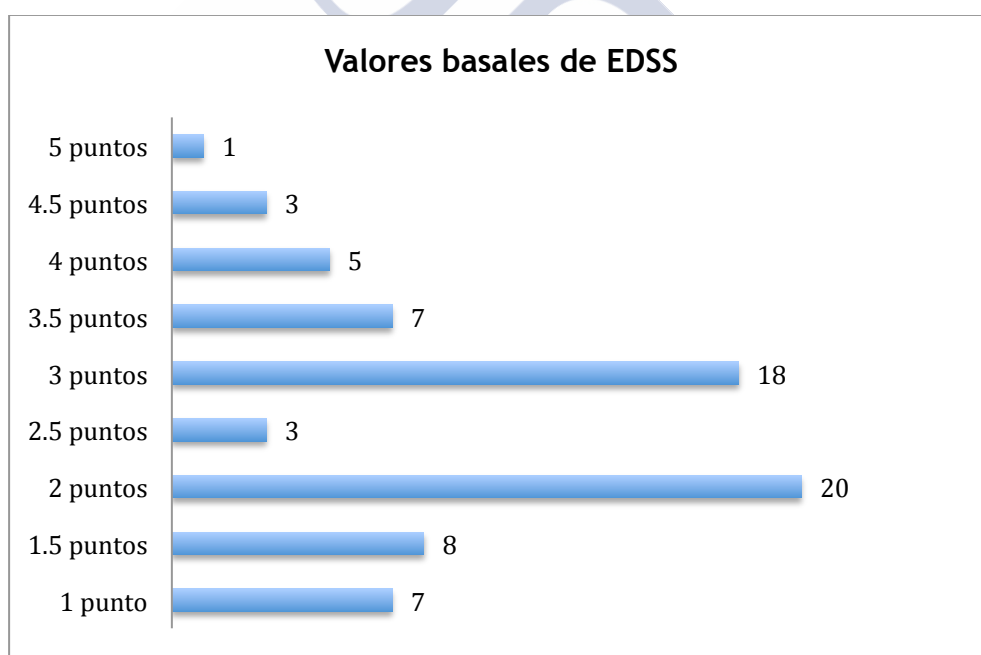


Figura 13: Valores basales de EDSS

Tabla 16. Estratificación de los valores de la escala EDSS al comienzo

Escala EDSS inicial	n	%
$\leq 3.5$ puntos	63	87.50
$> 3.5$ puntos	9	12.50
Total	72	100.00

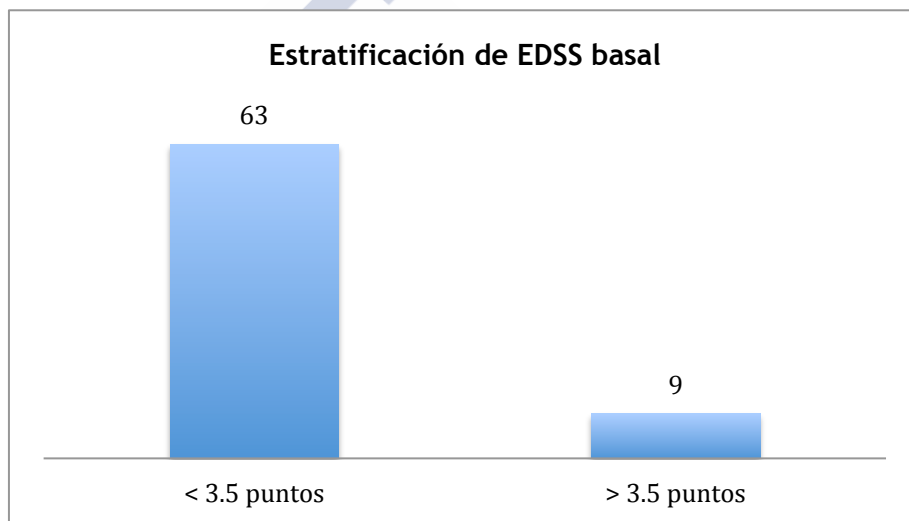


Figura 14: Estratificación de EDSS basal

La tabla 17 muestra la distribución de valores de la EDSS de todos los pacientes en cada evaluación desde los 6 meses hasta los 96 meses, oscilando los valores medios desde 2.6 hasta 3.2 puntos. La tabla 18 muestra el cambio medio de cada evaluación con respecto a basal, siendo la media del cambio entre inicial y los 96 meses de seguimiento de 0.6 puntos.

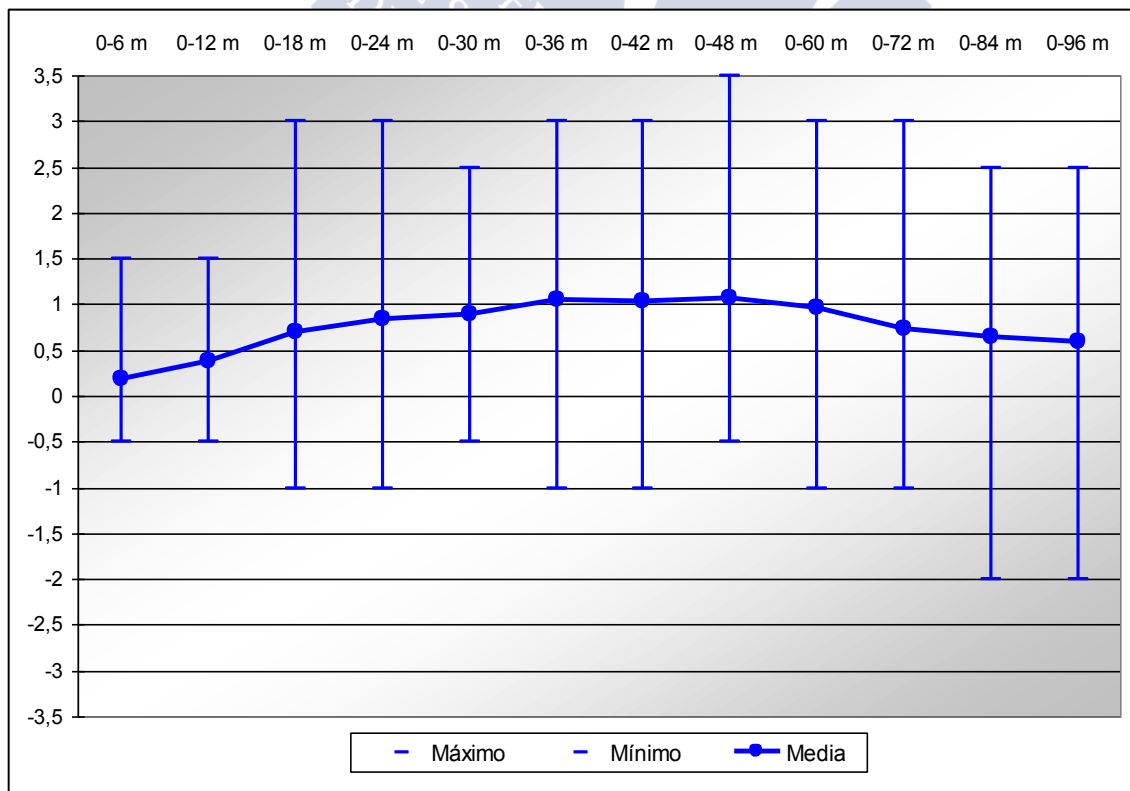
Tabla 17. Evolución de la escala EDSS a lo largo de los 96 meses

EDSS	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Inicio	2.55	2.50	2.00	3.00	0.99	1.00	5.00	72
6 m	2.74	3.00	2.00	3.25	1.01	1.00	5.50	72
12 m	2.94	3.00	2.00	3.75	1.05	1.00	5.50	72
18 m	3.26	3.00	2.00	4.00	1.08	1.50	6.00	72
24 m	3.40	3.00	2.50	4.00	1.18	1.50	7.00	72
30 m	3.45	3.50	2.50	4.00	1.10	1.50	6.50	72
36 m	3.61	3.50	2.75	4.25	1.17	1.00	6.50	72
42 m	3.59	3.50	2.75	4.25	1.10	1.00	6.50	72
48 m	3.63	3.50	3.00	4.50	1.14	1.00	6.50	72
60 m	3.52	3.50	3.00	4.00	1.08	1.00	6.00	72
72 m	3.28	3.00	3.00	4.00	1.03	1.00	5.50	72
84 m	3.20	3.00	2.75	4.00	1.04	1.00	5.50	72
96 m	3.15	3.00	2.50	4.00	1.09	1.00	6.00	72

Tabla 18. Cambio en las puntuaciones en la EDSS a lo largo de los 96 meses

EDSS	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
0-6 m	0.19	0.00	0.00	0.50	0.39	-0.50	1.50	72
0-12 m	0.39	0.50	0.00	0.75	0.45	-0.50	1.50	72
0-18 m	0.71	0.50	0.00	1.00	0.76	-1.00	3.00	72
0-24 m	0.85	1.00	0.00	1.50	0.91	-1.00	3.00	72
0-30 m	0.90	1.00	0.50	1.50	0.83	-0.50	2.50	72
0-36 m	1.06	1.00	0.50	1.50	0.90	-1.00	3.00	72
0-42 m	1.04	1.00	0.50	1.50	0.89	-1.00	3.00	72
0-48 m	1.08	1.00	0.50	1.50	0.93	-0.50	3.50	72
0-60 m	0.97	1.00	0.00	1.50	0.96	-1.00	3.00	72
0-72 m	0.74	1.00	0.00	1.50	0.91	-1.00	3.00	72
0-84 m	0.65	0.75	0.00	1.00	0.94	-2.00	2.50	72
0-96 m	0.60	0.50	0.00	1.25	0.99	-2.00	2.50	72

Figura 15. Cambio en las puntuaciones en la EDSS a lo largo de los 96 meses



Se ha evaluado la mejoría, estabilidad o empeoramiento de los pacientes, medida a través de la escala EDSS. Para ello, se ha considerado como mejoría como la disminución al menos de 1 punto y como empeoramiento un aumento de al menos 1 punto.

El porcentaje de pacientes con mejoría después de 6 y 96 meses de seguimiento fue de 0% y 6.9%, respectivamente.

**Tabla 19. Mejoría, estabilidad y progresión clínica, según EDSS, a los 6 y 96 meses**

EDSS	0-6 m		0-96 m	
	n	%	n	%
<b>Mejoría</b>	0	0.00	5	6.94
<b>Estabilidad</b>	63	87.50	34	47.22
<b>Empeoramiento</b>	9	12.50	33	45.83
<b>Total</b>	72	100.00	72	100.00

El porcentaje de pacientes con mejoría/ estabilidad después de 6 y 96 meses de seguimiento fue de 87.5% y 54.2%, respectivamente. Lo que indica que, después de 96 meses de seguimiento algo más de la mitad de los pacientes no presentaron progresión clínica.

**Tabla 20. Mejoría/ estabilidad y progresión clínica, según EDSS, a los 6 y 96 meses**

EDSS	0-6 m		0-96 m	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	63	87.50	39	54.17
<b>Empeoramiento</b>	9	12.50	33	45.83
<b>Total</b>	72	100.00	72	100.00

## MEJORÍA/ESTABILIDAD Y PROGRESIÓN CLÍNICA

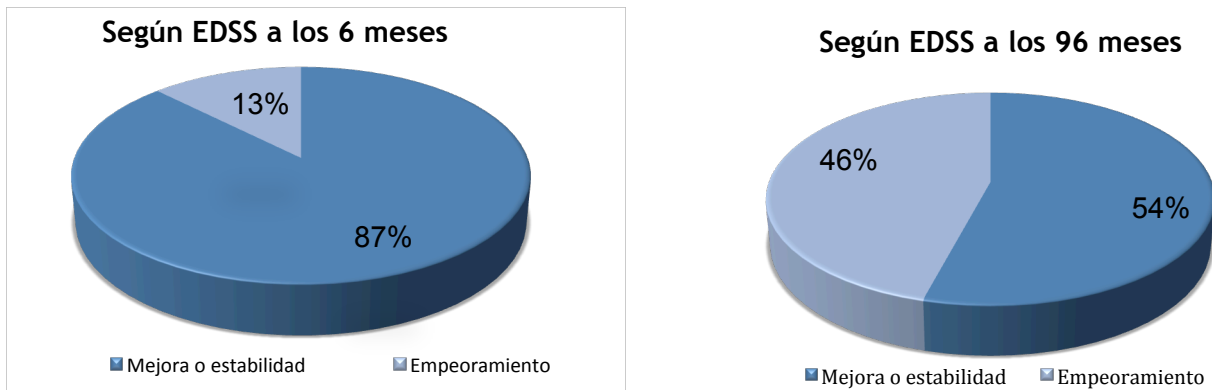


Figura 16: Mejoría/estabilidad y progresión clínica EDSS

Comparando la puntuación de la escala EDSS al inicio y a los 96 meses, en función de los intervalos establecidos, de los pacientes con puntuación inicial menor o igual a 3.5 puntos, el 73% de los pacientes se mantuvo dentro de estos valores y el 27% aumentó a valores superiores a 3.5 puntos. Por otra parte, de los pacientes con valores superiores a los 3.5 puntos en situación inicial, el 33.3% de ellos disminuyeron esta puntuación a valores inferiores o iguales a 3.5 puntos.

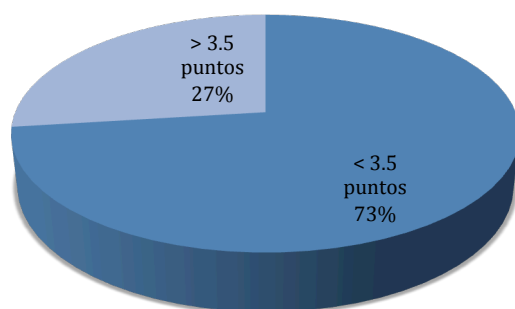
Tabla 21. Estratificación del valor de la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial

EDSS inicial	≤ 3.5 puntos		> 3.5 puntos		Total	
EDSS final	n	%	n	%	n	%
≤ 3.5 puntos	46	73.02	3	33.33	49	68.06
> 3.5 puntos	17	26.98	6	66.67	23	31.94
Total	63	100.00	9	100.00	72	100.00

Se han comparado las puntuaciones de la escala EDSS al inicio y después de 96 meses de seguimiento teniendo en cuenta los intervalos establecidos y se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0026$ ; Test de McNemar).

### EDSS A LOS 96 MESES EN FUNCION DE LA EDSS INICIAL

EDSS INICIAL  $\leq 3.5$



EDSS INICIAL  $\geq 3.5$

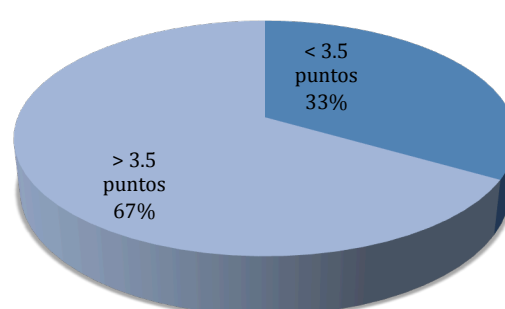


Figura 17:EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial

## 2.2 Evolución funcional: NRS

Al comienzo de la enfermedad, la puntuación media de los pacientes de nuestra muestra fue 76.1 y la mediana 80. El rango de valores oscilaba entre 55 y 90 puntos. Estratificando a los pacientes en función del valor de la NRS inicial y estableciendo 65 como punto de corte, el 12.5% presentó valores menores o iguales a 65 y el 87.5% valores superiores a 65.

Tabla 22. Valor de la escala NRS al comienzo

	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
NRS	76.11	80.00	70.00	82.00	8.45	55.00	90.00	72

Tabla 23. Estratificación de los valores de la escala NRS al comienzo

Escala NRS inicial	n	%
$\leq 65$ puntos	9	12.50
$> 65$ puntos	63	87.50
Total	72	100.00

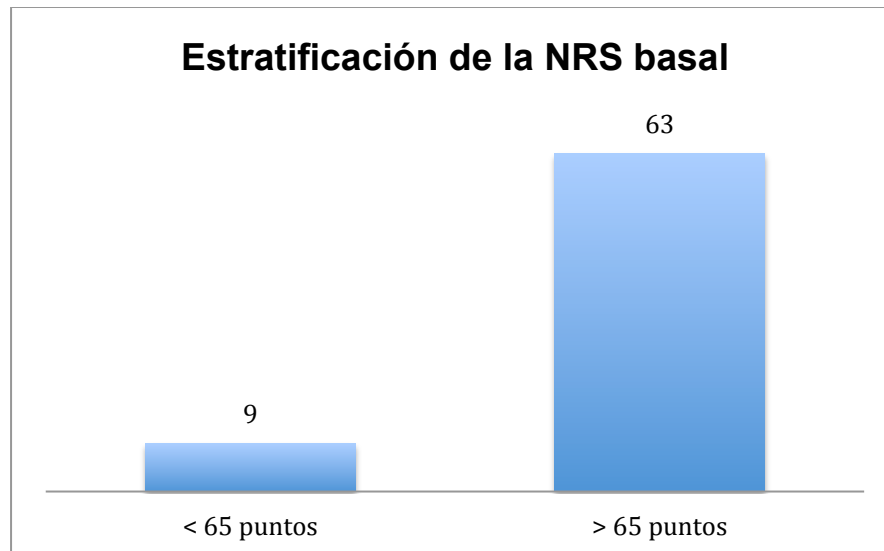


Figura 18: Estratificación de la NRS basal

Del mismo modo que se realizó para la EDSS, la tabla 24 muestra la distribución de valores de la NRS en cada evaluación desde los 6 meses hasta los 96 meses, oscilando los valores medios desde los 74.4 puntos a los 6 meses hasta los 69.8 puntos a los 96 meses.

Tabla 24. Evolución de la escala NRS a lo largo de los 96 meses

NRS	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Inicio	76.11	80.00	70.00	82.00	8.45	5.00	90.00	72
6 m	74.38	74.00	69.00	80.00	8.94	52.00	92.00	72
12 m	72.63	72.00	68.00	80.00	9.11	50.00	90.00	72
18 m	69.97	70.00	64.00	78.00	8.85	50.00	84.00	72
24 m	68.99	70.00	65.00	76.00	9.38	48.00	86.00	72
30 m	68.35	70.00	62.00	74.00	8.91	50.00	88.00	72
36 m	66.58	66.00	60.00	73.50	9.60	40.00	90.00	72
42 m	66.78	65.00	60.00	74.00	9.43	40.00	88.00	72
48 m	66.39	66.00	62.00	70.00	9.61	42.00	88.00	72
60 m	67.67	68.00	63.00	72.00	9.57	44.00	90.00	72
72 m	68.57	70.00	64.00	73.00	9.56	44.00	90.00	72
84 m	69.24	70.00	63.00	76.00	9.38	45.00	92.00	72
96 m	69.82	70.00	62.00	78.00	10.62	40.00	92.00	72

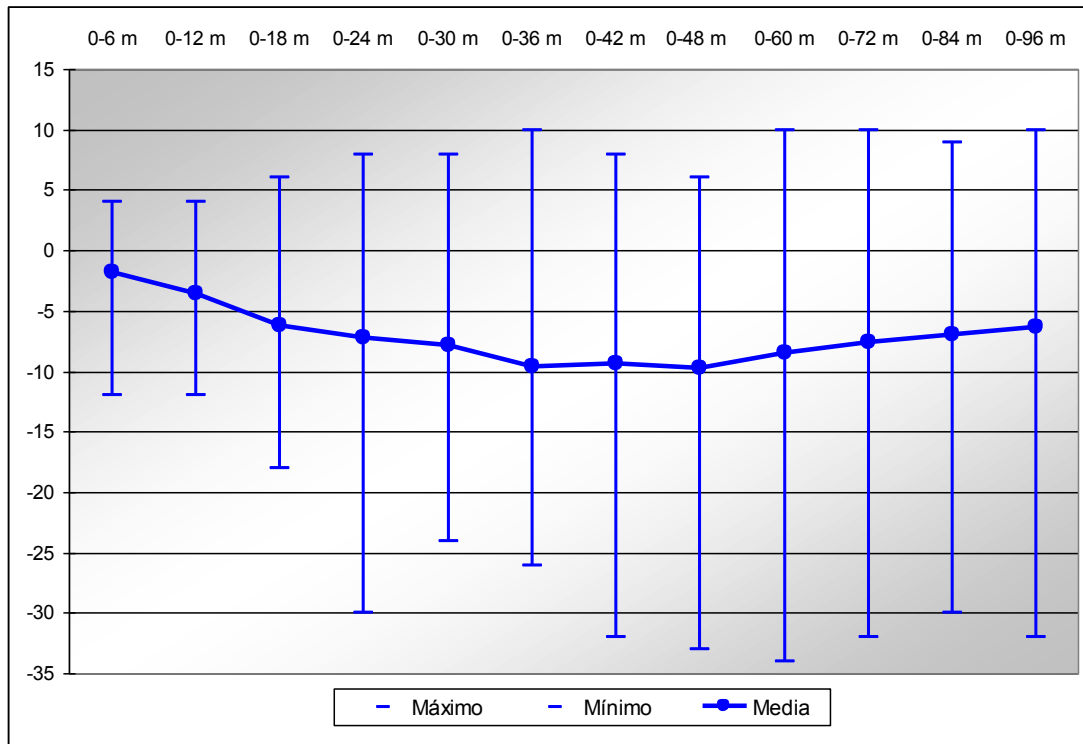


Se han calculado las diferencias entre la puntuación de la NRS obtenida en cada evaluación con respecto a la puntuación en la NRS inicial. La tabla siguiente muestra los resultados obtenidos. La media del cambio entre la puntuación inicial y los 96 meses de seguimiento en la escala NRS ha sido -6.3.

**Tabla 25. Cambio en las puntuaciones en la NRS a lo largo de los 96 meses**

NRS	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
0-6 m	-1.74	0.00	-3.50	2.00	4.08	-12.00	4.00	72
0-12 m	-3.49	-3.00	-6.00	0.00	4.19	-12.00	4.00	72
0-18 m	-6.14	-5.50	-10.50	-2.00	5.89	-18.00	6.00	72
0-24 m	-7.13	-7.50	-10.50	-2.00	6.96	-30.00	8.00	72
0-30 m	-7.76	-8.00	-12.00	-4.00	6.20	-24.00	8.00	72
0-36 m	9.53	-10.00	-15.00	-5.00	7.30	-26.00	10.00	72
0-42 m	-9.33	-10.00	-14.50	-4.00	7.76	-32.00	8.00	72
0-48 m	-9.72	-10.00	-14.50	-3.00	8.50	-33.00	6.00	72
0-60 m	-8.44	-8.00	-13.50	-0.50	8.89	-34.00	10.00	72
0-72 m	-7.54	-6.50	-12.00	0.00	8.93	-32.00	10.00	72
0-84 m	-6.88	-6.00	-12.00	0.00	8.74	-30.00	9.00	72
0-96 m	-6.29	-6.00	-12.00	2.00	9.90	-32.00	10.00	72

Figura 19. Cambio en las puntuaciones en la NRS a lo largo de los 96 meses



Se ha evaluado la mejoría, estabilidad o empeoramiento de los pacientes, medida con la escala NRS. Para ello, se ha considerado mejoría un aumento de al menos 5 puntos y como empeoramiento disminución de al menos 5 puntos.

El porcentaje de pacientes con mejoría después de 6 y 96 meses de seguimiento fue de 0% y 12.5%, respectivamente.

Tabla 26. Mejoría, estabilidad y progresión funcional de la NRS, a los 6 y 96 meses

NRS	0-6 m		0-96 m	
	n	%	n	%
Mejoría	0	0.00	9	12.50
Estabilidad	60	83.33	26	36.11
Empeoramiento	12	16.67	37	51.39
Total	72	100.00	72	100.00

Tabla 27. Mejoría/ estabilidad y progresión funcional de la NRS, a los 6 y 96 meses

NRS	0-6 m		0-96 m	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	60	83.33	35	48.61
Empeoramiento	12	16.67	37	51.39
Total	72	100.00	72	100.00

## MEJORÍA/ESTABILIDAD Y PROGRESIÓN CLÍNICA



Figura 20: Mejoría/estabilidad y progresión de la NRS a los 6 meses

## MEJORÍA/ESTABILIDAD Y PROGRESIÓN CLÍNICA



Figura 21: Mejoría/estabilidad y progresión de la NRS a los 96 meses

Agrupando las puntuaciones de la NRS a los 96 meses de seguimiento en dos intervalos como lo hicimos en situación inicial, se obtiene que en pacientes con puntuación menor o igual a 65 puntos al inicio, el 66.7% de los pacientes se mantuvo dentro de estos valores y el 33.3% aumentó a valores superiores a 65 puntos. Por otra parte, de los pacientes con valores superiores a los 65 puntos en situación inicial, el 25.4% de ellos disminuyeron esta puntuación a valores inferiores o iguales a 65 puntos.

Tabla 28. Estratificación del valor de la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial

NRS inicial	≤ 65 puntos		> 65 puntos		Total	
NRS final	n	%	n	%	n	%
≤ 65 puntos	6	66.67	15	25.40	22	30.56
> 65 puntos	3	33.33	47	74.60	50	69.44
Total	9	100.00	63	100.00	72	100.00

Se han comparado las puntuaciones de la escala NRS al inicio y después de 96 meses de seguimiento, teniendo en cuenta los intervalos establecidos y se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0044$ ; Test de McNemar).

## NRS A LOS 96 MESES EN FUNCION NRS INICIAL

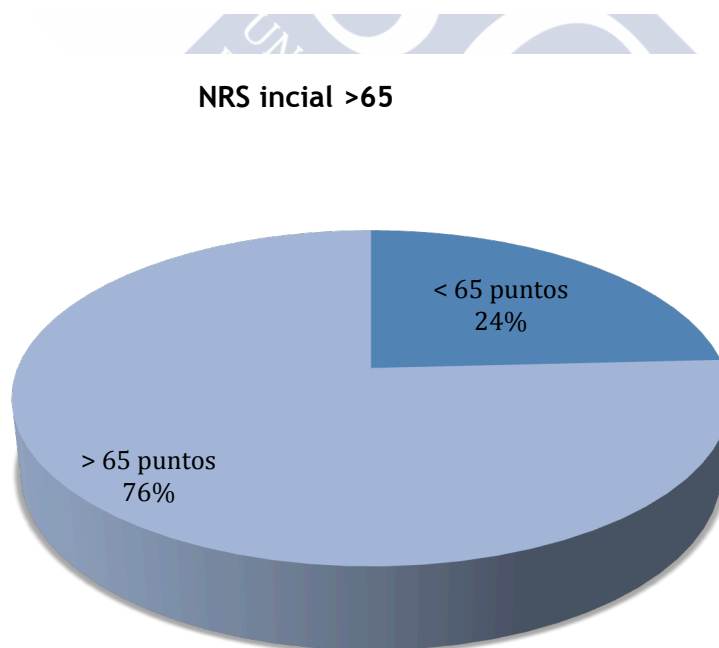
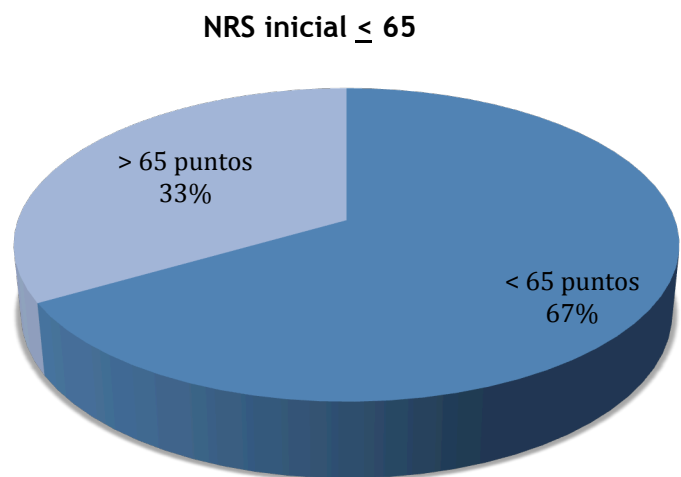


Figura 22: NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial.

### 3 OBJETIVOS DEL ESTUDIO

#### 3.1 Lesiones en T1 y evolución de la enfermedad

##### EDSS

El 89.3% y 86.4% de los pacientes sin y con lesiones en T1, presentaban valores inferiores o iguales a 3.5 puntos en la EDSS de inicio.

**Tabla 29. EDSS inicial en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1**

EDSS inicio	No lesiones en T1		Si lesiones en T1	
	n	%	n	%
≤ 3.5 puntos	25	89.29	38	86.36
> 3.5 puntos	3	10.71	6	13.64
Total	28	100.00	44	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la EDSS de inicio entre pacientes con y sin lesiones en T1 ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

La media del cambio de las puntuaciones en la escala EDSS entre el inicio y los 96 meses fue superior en pacientes que presentaban lesiones en T1 (1 punto) que en pacientes que no presentaban lesiones en T1 al comienzo (0.1 puntos).

**Tabla 30. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de presencia/ausencia de lesiones en T1**

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv.T.	Min.	Max.	n
No les. T1	0.05	0.00	-0.50	0.50	0.80	-2.00	1.50	28
Si les. T1	0.95	1.00	0.25	2.00	0.95	-1.00	2.50	44

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la EDSS de inicio y los 96 meses entre pacientes con y sin lesiones en T1 ( $p=0.0002$ ; test de la U de Mann-Whitney).

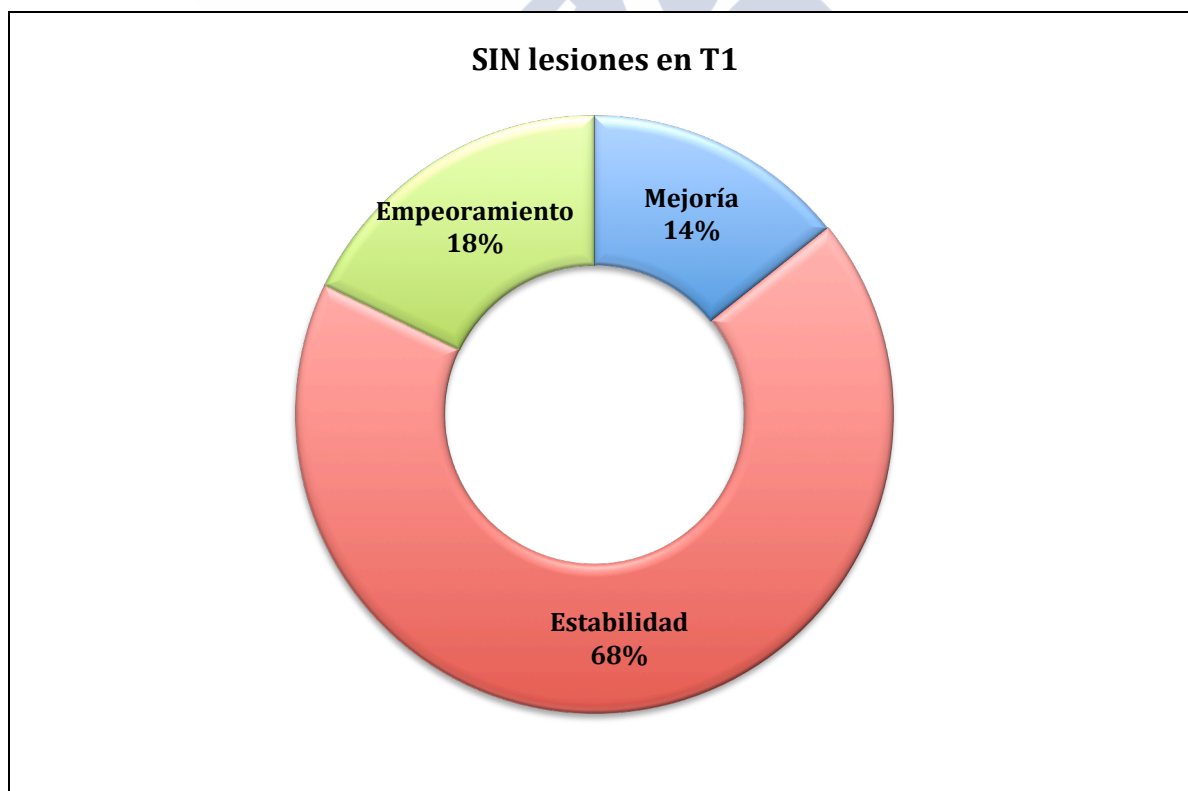
La evolución clínica de los paciente fue algo más de 6 veces superior en pacientes que al inicio no presentaban lesiones en T1 (14,3%) que en pacientes con lesiones en T1 (2,3%).

Agrupando mejoría y estabilidad, los porcentajes corresponden a 36.4% y 82.1% en pacientes con y sin lesiones en T1 al comienzo.

Tabla 31. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1

EDSS 0-96 meses		No lesiones en T1		Si lesiones en T1	
		n	%	n	%
Mejoría		4	14.29	1	2.27
Estabilidad		19	67.86	15	34.09
Empeoramiento		5	17.86	28	63.64
Total		28	100.00	44	100.00

Figura 23: Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1.



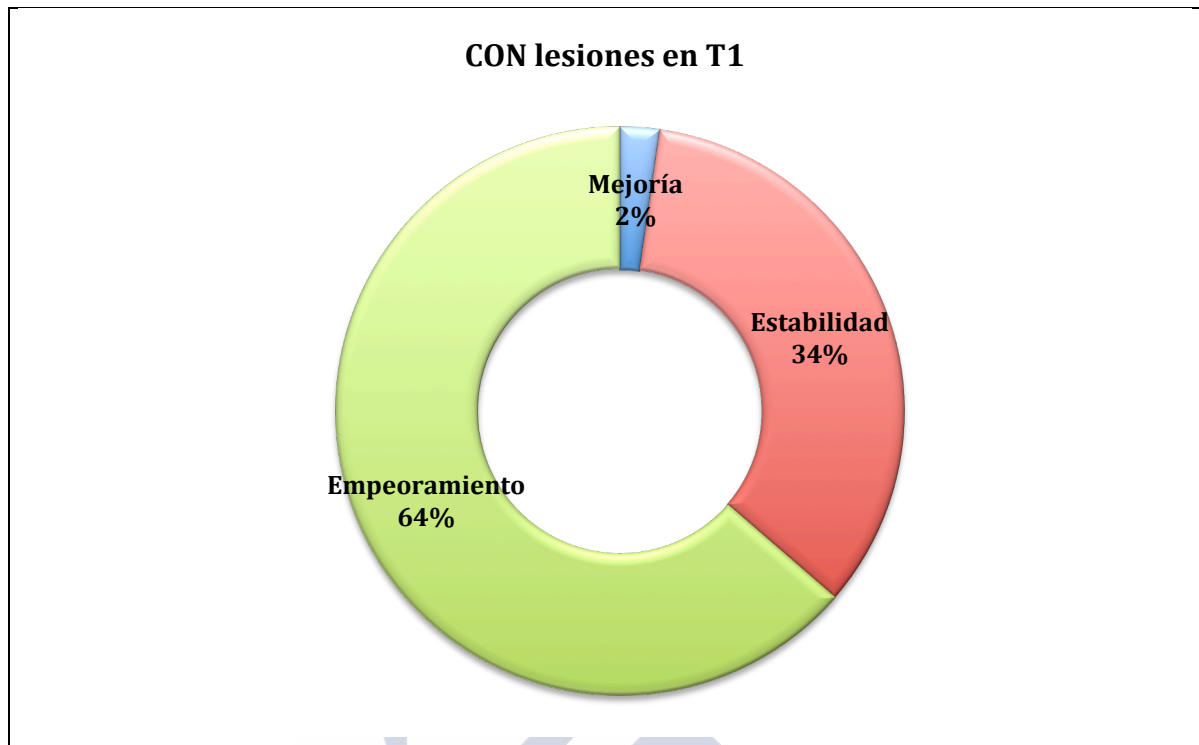


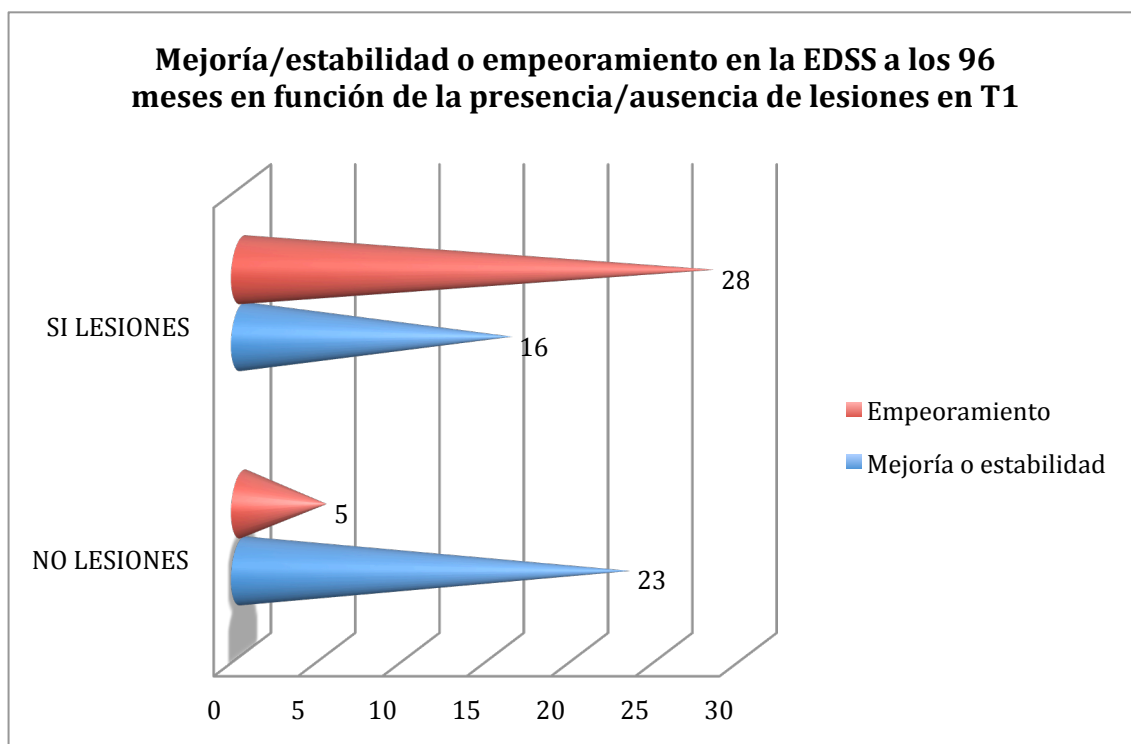
Figura 24: Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1.

Tabla 32. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1

EDSS 0-96 meses	Sin lesiones en T1		Con lesiones en T1	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	23	82.14	16	36.36
Empeoramiento	5	17.86	28	63.64
Total	28	100.00	44	100.00

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la EDSS después de 96 meses entre pacientes con y sin lesiones en T1 ( $p=0.0001$ ; Test de chi-cuadrado).





**Figura 25: Mejoría/estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la presencia/ausencia de lesiones en T1**

Si el paciente presentó lesiones en T1, el riesgo de empeoramiento es 8 veces mayor (*odds ratio*) que en los pacientes que no presentaban lesiones en T1 al comienzo. Es decir, la probabilidad de empeorar es del 80% en pacientes con lesiones en T1 al inicio.

### Carga lesional en T1 y evolución de la enfermedad medida con la EDSS

Los pacientes que presentaban menos de 3 lesiones en T1, el 92.5% de ellos presentaban valores en la EDSS de inicio iguales o inferiores a 3.5 puntos y en pacientes con más de 3 lesiones en T1, esta cifra se situaba por debajo, 81.3%.

**Tabla 33. EDSS inicial en función de la carga lesional en T1**

EDSS inicio	≤ 3 lesiones		> 3 lesiones	
	n	%	n	%
≤ 3.5 puntos	37	92.50	26	81.25
> 3.5 puntos	3	7.50	6	18.75
Total	40	100.00	32	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la EDSS de inicio entre pacientes con diferente carga lesional en T1, según punto de corte ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

Si agrupamos estabilidad con mejoría, los porcentajes son del 65% en pacientes con menor carga lesional en T1 ( $\leq 3$  lesiones) y 40.6%, en pacientes con mayor carga lesional en T1 ( $> 3$  lesiones).

**Tabla 34. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la carga lesional T1**

EDSS 0-96 meses	$\leq 3$ lesiones		$> 3$ lesiones	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	26	65.00	13	40.63
<b>Empeoramiento</b>	14	35.00	19	59.38
<b>Total</b>	40	100.00	32	100.00

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/estabilidad o empeoramiento de la EDSS después de 96 meses entre pacientes con diferente carga lesional en T1 ( $p=0.0391$ ; Test de chi-cuadrado).

## NRS

Al inicio el 90.9% y el 82.1% de los pacientes con y sin lesiones en T1, presentaban valores superiores a 65 puntos en la escala NRS.

**Tabla 35. NRS inicial en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1**

NRS inicial	Sin lesiones en T1		Con lesiones en T1	
	n	%	n	%
$\leq 65$ puntos	5	17.86	4	9.09
$> 65$ puntos	23	82.14	40	90.91
<b>Total</b>	28	100.00	44	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la NRS de inicio entre pacientes con y sin lesiones en T1 ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher). En pacientes con y sin lesiones en T1 al comienzo, la media del cambio de las puntuaciones en la escala NRS entre el inicio y los 96 meses fue de -9.5 y -1.3 puntos.

**Tabla 36. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1**

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv.T.	Min.	Max.	n
No les. T1	-1.29	0.00	-5.50	4.00	7.00	-15.00	10.00	28
Si les. T1	-9.48	-9.00	-19.00	-2.00	10.22	-32.00	8.00	44

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la NRS entre el inicio y los 96 meses después entre pacientes con y sin lesiones en T1 ( $p=0.0011$ ; Test de la U de Mann-Whitney). En pacientes con y sin lesiones en T1 el porcentaje de pacientes con progresión clínica fue de 68.2% y 25% respectivamente. Por otra parte, agrupando mejoría y estabilidad, los porcentajes corresponden a 31.8% y 75% en pacientes con y sin lesiones en T1 al comienzo.

**Tabla 37. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ausencia de lesiones en T1**

NRS 0-96 meses	No lesiones en T1		Si lesiones en T1	
	n	%	n	%
Mejoría	5	17.86	4	9.09
Estabilidad	16	57.14	10	22.73
Empeoramiento	7	25.00	30	68.18
Total	28	100.00	44	100.00

Figura 26: Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1 (no T1)

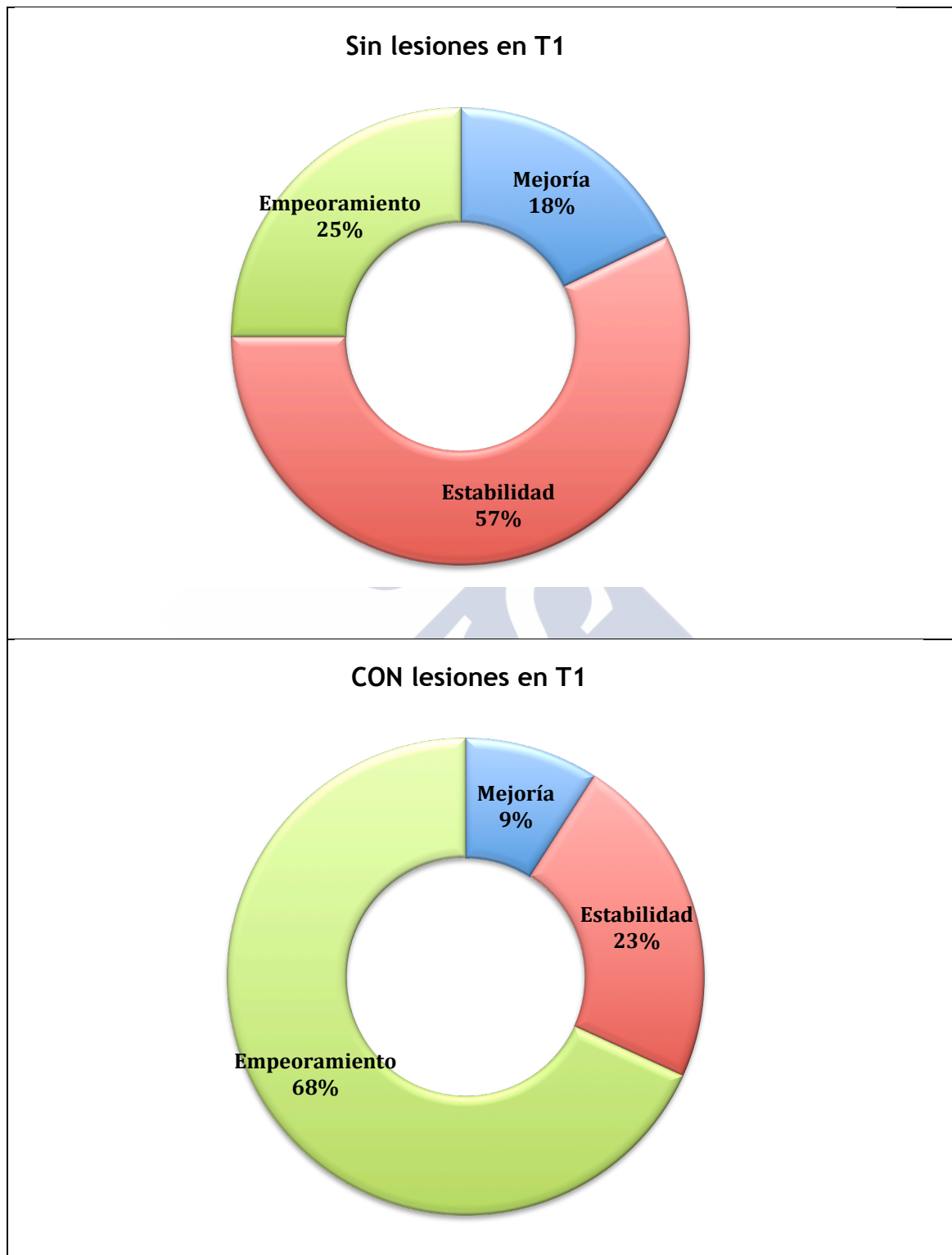


Figura 27: Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1

Tabla 38. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1

NRS 0-96 meses	No lesiones en T1		Si lesiones en T1	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	21	75.00	14	31.82
Empeoramiento	7	25.00	30	68.18
Total	28	100.00	44	100.00

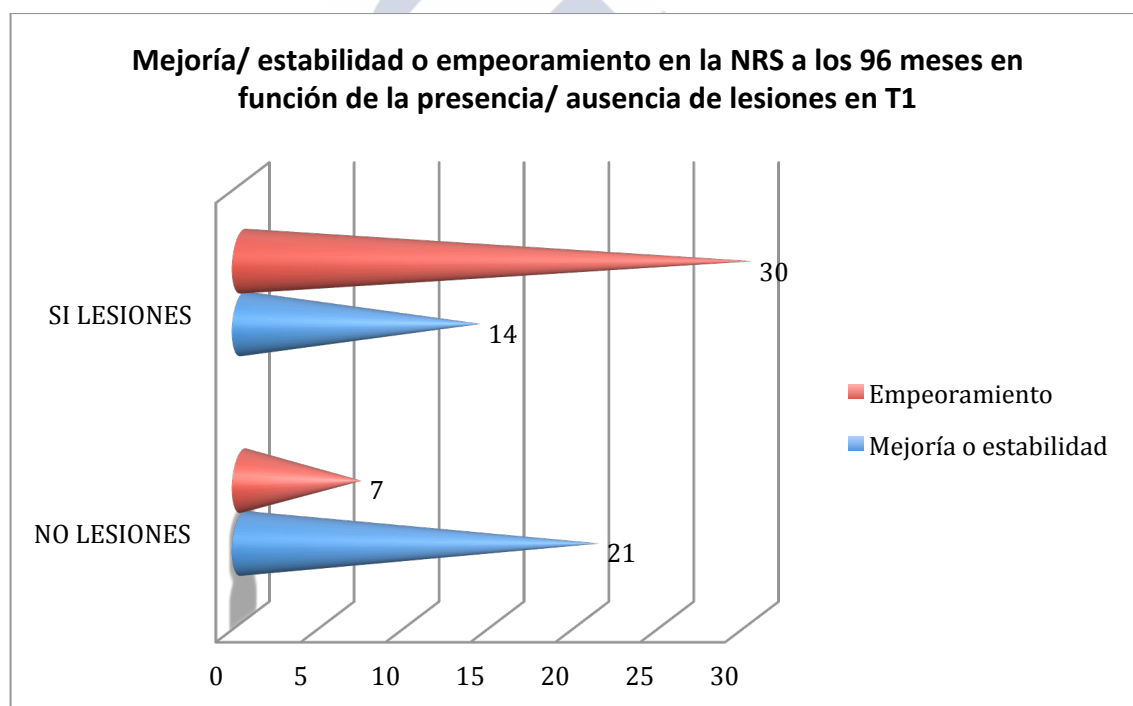


Figura 28: Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1.

### Carga lesional en T1 y evolución de la enfermedad medida con la NRS

Los pacientes que presentaban menos de 4 lesiones en T1, el 87.5% de ellos presentaban valores en la NRS de inicio superiores a 65 puntos y en pacientes con más de 3 lesiones en T1, esta cifra se situaba en el mismo porcentaje 87.5%.

**Tabla 39. NRS inicial en función de la carga lesional en T1**

NRS inicio	≤ 3 lesiones		> 3 lesiones	
	n	%	n	%
≤ 65 puntos	5	12.50	4	12.50
> 65 puntos	35	87.50	28	87.50
Total	40	100.00	32	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la NRS de inicio entre pacientes con diferente carga lesional en T1, según punto de corte ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

Si agrupamos estabilidad con mejoría, los porcentajes son del 60% en pacientes con menor carga lesional en T1 ( $\leq 3$  lesiones) y 34.4%, en pacientes con mayor carga lesional en T1 ( $> 3$  lesiones).

**Tabla 40. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la carga lesional T1**

NRS 0-96 meses	≤ 3 lesiones		> 3 lesiones	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	24	60.00	11	34.37
Empeoramiento	16	40.00	21	65.63
Total	40	100.00	32	100.00

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/estabilidad o empeoramiento de la NRS después de 96 meses entre pacientes con diferente carga lesional en T1 ( $p=0.0306$ ; Test de chi-cuadrado).

### 3.2 Sexo y evolución de la enfermedad

#### EDSS

El 87.2% de los varones y el 87.9% de las mujeres presentaban valores inferiores o iguales a 3.5 en la EDSS de inicio.

Tabla 41. EDSS inicial en función del sexo de los pacientes

EDSS inicio	Varón		Mujer	
	n	%	n	%
$\leq 3.5$	34	87.18	29	87.88
$> 3.5$	5	12.82	4	12.12
Total	39	100.00	33	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la EDSS de inicio entre varones y mujeres ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

La media del cambio de las puntuaciones en la escala EDSS entre el inicio y los 96 meses fue superior en varones que en mujeres, siendo de 0.8 vs 0.4 puntos, respectivamente.

Tabla 42. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función del sexo de los pacientes

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Varón	0.81	0.50	0.00	2.00	0.96	-1.00	2.50	39
Mujer	0.36	0.00	-0.50	1.00	0.99	-2.00	2.00	33

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la EDSS al inicio y a los 96 meses entre varones y mujeres ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Agrupando mejoría y estabilidad, los porcentajes aumentan hasta 57.6% en mujeres y 51.3% en varones, disminuyendo considerablemente las diferencias entre ambos.

**Tabla 43. Mejoría/estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función del sexo**

EDSS 0-96 meses	Varón		Mujer	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	20	51.28	19	57.58
<b>Empeoramiento</b>	19	48.72	14	42.42
<b>Total</b>	39	100.00	33	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la EDSS después de 96 meses ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

### NRS

Al inicio el 84.6% de los pacientes varones y el 90.9% de las pacientes mujeres, presentaban valores superiores a 65 en la escala NRS.

**Tabla 44. NRS inicial en función del sexo de los pacientes**

NRS inicio	Varón		Mujer	
	n	%	n	%
<b>≤ 65 puntos</b>	6	15.38	3	9.09
<b>&gt; 65 puntos</b>	33	84.62	30	90.91
<b>Total</b>	39	100.00	33	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la NRS de inicio entre varones y mujeres ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

La media del cambio de las puntuaciones en la escala NRS entre el inicio y los 96 meses fue de -4.1 y -8.2 puntos en pacientes mujeres y varones, respectivamente.



**Tabla 45. Cambios en la NRS a los 96 meses en función del sexo de los pacientes**

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Varón	-8.18	-6.00	16.00	1.00	9.91	-32.00	6.00	39
Mujer	-4.06	-2.00	-12.00	4.00	9.56	-24.00	10.00	33

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la NRS al inicio y a los 96 meses entre pacientes con y sin lesiones en T1 ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Por otra parte, agrupando mejoría y estabilidad, los porcentajes corresponden a 43.6% en pacientes varones y 54.5% en pacientes mujeres.

**Tabla 46. Mejoría/estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función del sexo**

NRS 0-96 meses	Varón		Mujer	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	17	43.59	18	54.55
Empeoramiento	22	56.41	15	45.45
Total	39	100.00	33	100.00

Después de 96 meses no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la NRS entre varones y mujeres ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

### 3.3 Edad y evolución de la enfermedad

#### EDSS

Los pacientes con edades comprendidas entre los 31 y 40 años presentaban valores superiores en la EDSS de inicio en relación al resto de intervalos de edad establecidos. Todos los pacientes con edades entre 20 y 30 años y con edades superiores a 40 años presentaban puntuaciones inferiores o iguales a 3.5 en la EDSS de inicio.

Tabla 47. EDSS inicial en función de la edad de los pacientes

EDSS inicio	< 20 años		20-30 años		31-40 años		>40 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 3.5 puntos	3	75.00	34	100.00	19	70.37	7	100.00
> 3.5 puntos	1	25.00	0	0.00	8	29.63	0	0.00
Total	4	100.00	34	100.00	27	100.00	7	100.00

En pacientes con EDSS inicial igual o inferior a 3.5, la edad media de los pacientes fue de 29 años frente a los 33 años de edad media de los pacientes con valores en la EDSS de inicio superiores a 3.5.

Tabla 48. Edad de los pacientes en función de la EDSS inicial

Edad	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
≤ 3.5 puntos	29.68	29.00	25.00	32.00	7.16	17.00	49.00	63
> 3.5 puntos	33.33	34.00	31.00	38.00	6.18	19.00	39.00	9

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes entre los valores de la EDSS de inicio ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Los cambios de la mediana entre los valores de las puntuaciones de la EDSS después de 96 meses de seguimiento, fueron de 1.0, 0.5, 0.5 y 1.0 puntos en pacientes menores de 20 años, entre 20-30 años, entre 31 y 40 años y en mayores de 40 años, respectivamente.

Tabla 49. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la edad de los pacientes

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
< 20 años	0.63	1.00	0.25	1.00	0.75	-0.50	1.00	4
20-30 años	0.57	0.50	-0.50	1.00	0.99	-1.00	2.50	34
31-40 años	0.50	0.50	0.00	1.50	1.01	-2.00	2.00	27
>40 años	1.14	1.00	0.00	2.00	1.11	-0.50	2.50	7

Con los intervalos de edad establecidos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la EDSS de inicio y a los 96 meses entre pacientes con diferente edad. ( $p>0.05$ ; Test de Kruskal-Wallis).

Agrupando mejoría y estabilidad, la edad de los pacientes se sitúa en casi 29 años frente a los 31 años ya mencionados en pacientes con progresión clínica.

**Tabla 50. Edad de los pacientes en función de mejoría/estabilidad o empeoramiento en las puntuaciones en la EDSS a los 96 meses**

Edad	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Mejoría/ estabilidad	28.95	29.00	25.00	32.00	5.92	19.00	46.00	39
Empeoramiento	31.55	31.00	26.00	38.00	8.18	17.00	49.00	33

## NRS

La distribución del número y porcentaje de pacientes de la puntuación NRS de inicio por intervalos de edad se muestra en la tabla 47.

**Tabla 51. NRS inicial en función de la edad de los pacientes**

NRS inicio	< 20 años		20-30 años		31-40 años		>40 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 65 puntos	2	50.00	2	5.88	5	18.52	0	0.00
> 65 puntos	2	50.00	32	94.12	22	81.48	7	100.00
Total	4	100.00	34	100.00	27	100.00	7	100.00

En pacientes con NRS inicial superior a 65 puntos, la edad media de los pacientes fue de 30 años frente a los 28 años de edad media de los pacientes con valores en la NRS inicial, inferiores o iguales a 65 puntos.

Tabla 52. Edad de los pacientes en función de la NRS inicial

Edad	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
≤ 65 puntos	28.44	31.00	20.00	34.00	8.17	18.00	39.00	9
>65 puntos	30.38	30.00	26.00	34.00	6.99	17.00	49.00	63

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la edad de los pacientes entre los valores de la NRS de inicio ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Los cambios de la mediana entre los valores de las puntuaciones de la NRS después de 96 meses de seguimiento, fueron de -9.0, -5.0, -4.0 y -10.0 puntos en pacientes menores de 20 años, entre 20-30 años, entre 31 y 40 años y mayores de 40 años, respectivamente.

Tabla 53. Cambio en la NRS a los 96 meses en función de la edad de los pacientes

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
< 20 años	-5.75	-9.00	-10.50	-1.00	7.93	-11.00	6.00	4
20-30 años	-5.85	-5.00	-10.00	2.00	10.04	-32.00	8.00	34
31-40 años	-5.63	-4.00	-14.00	2.00	9.90	-24.00	10.00	27
>40 años	-11.29	-10.00	-20.00	2.00	10.84	-25.00	2.00	7

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la NRS de inicio y 96 meses después entre pacientes con diferente edad, según intervalos establecidos ( $p>0.05$ ; Test de Kruskal-Wallis).

Agrupando mejoría y estabilidad, la edad de los pacientes se sitúa en casi 29 años frente a los 31 años ya mencionados en pacientes con progresión funcional.

Tabla 54. Edad de los pacientes en función de mejoría/ estabilidad o empeoramiento en las puntuaciones en la NRS a los 96 meses

Edad	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Mejoría/ estabilidad	29.06	29.00	25.00	32.00	6.05	19.00	46.00	35
Empeoramiento	31.16	30.00	26.00	37.00	7.93	17.00	49.00	37

### 3.4 Tipo de inicio y evolución de la enfermedad

#### EDSS

En los pacientes que presentaban la enfermedad monofocal, el 88% tenían valores en la EDSS de inicio iguales o inferiores a 3.5. En los pacientes con enfermedad multifocal la EDSS  $\leq 3,5$  se observaba en el 87.2%.

Tabla 55. EDSS inicial en función del tipo de inicio de la enfermedad

EDSS inicio	Monofocal		Multifocal	
	n	%	n	%
$\leq 3.5$ puntos	22	88.00	41	87.23
$> 3.5$ puntos	3	12.00	6	12.77
Total	25	100.00	47	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la EDSS de inicio entre pacientes con formas de inicio mono y multifocales ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

El cambio de las puntuaciones de la mediana en la escala EDSS a los 96 meses para pacientes con inicio monofocal y multifocal, fue de 1,0 y 0.5 puntos, respectivamente.

Tabla 56. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Monofocal	0.60	1.00	0.00	1.50	1.06	-2.00	2.00	25
Multifocal	0.61	0.50	0.00	1.00	0.97	-1.00	2.50	47

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la EDSS de inicio y 96 meses después entre pacientes con enfermedad de inicio monofocal o multifocal ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Si agrupamos estabilidad y mejoría clínica, los porcentajes fueron del 44% en pacientes con enfermedad de inicio monofocal y del 59.6%, en pacientes con enfermedad de inicio multifocal.

**Tabla 57. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad**

EDSS 0-96 meses	Monofocal		Multifocal	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	11	44.00	28	<b>59.57</b>
<b>Empeoramiento</b>	14	56.00	19	<b>40.43</b>
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100.00</b>	<b>47</b>	<b>100.00</b>

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la EDSS después de 96 meses entre pacientes con enfermedad de inicio de tipo mono o multifocal ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

## NRS

En la escala NRS, al inicio el 84% de los pacientes con enfermedad de inicio monofocal y el 89.4% de las pacientes con enfermedad de inicio multifocal, presentaban valores superiores a 65 puntos.

**Tabla 58. NRS inicial en función del tipo de inicio de la enfermedad**

NRS inicio	Monofocal		Multifocal	
	n	%	n	%
<b>≤ 65 puntos</b>	4	16.00	5	10.64
<b>&gt; 65 puntos</b>	21	84.00	42	89.36
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100.00</b>	<b>47</b>	<b>100.00</b>

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la NRS de inicio entre pacientes con tipo de enfermedad de inicio mono o multifocal ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

El cambio de las puntuaciones de la mediana en la escala NRS entre inicio y 96 meses fue de -8.0 y -5.0 para pacientes con inicio monofocal y multifocal, respectivamente.

**Tabla 59. Cambios en la NRS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad**

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv.T.	Min.	Max.	N
<b>Monofocal</b>	-7.16	-8.00	-15.00	2.00	9.79	-24.00	7.00	25
<b>Multifocal</b>	-5.83	-5.00	-10.00	2.00	10.04	-32.00	10.00	47

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los valores de la NRS al inicio y a los 96 meses entre pacientes con enfermedad de inicio monofocal o multifocal ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Si agrupamos estabilidad y mejoría clínica, los porcentajes fueron del 44% en pacientes con enfermedad de inicio monofocal y del 51.1%, en pacientes con enfermedad de inicio multifocal.

**Tabla 60. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad**

NRS 0-96 meses	Monofocal		Multifocal	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	11	44.00	24	51.06
<b>Empeoramiento</b>	14	56.00	23	48.94
<b>Total</b>	25	100.00	47	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la NRS después de 96 meses entre pacientes con enfermedad de inicio mono o multifocal ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

### 3.5 Gravedad de inicio y evolución de la enfermedad

#### EDSS

De los pacientes que presentaban puntuaciones en la EDSS de inicio inferiores o iguales a 3,5, el 73% de ellos mantenían los valores en la EDSS iguales o inferiores a 3,5 después de 96 meses. En pacientes con EDSS de inicio superior a 3,5, esta cifra se situaba en torno al 33.3%.

Tabla 61. Estratificación de la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial

EDSS inicio		$\leq 3.5$ puntos		$> 3.5$ puntos	
EDSS 96 meses	n	%	n	%	
$\leq 3,5$ puntos	46	73.02	3	33.33	
$> 3,5$ puntos	17	26.98	6	66.67	
Total	63	100.00	9	100.00	

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de la EDSS de inicio y la EDSS 96 meses después ( $p=0.0255$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

En pacientes con EDSS inicial menor o igual a 3,5; la mediana de la EDSS 96 meses después fue de 3 puntos y en pacientes con EDSS inicial superior a 3,5; esta media aumenta hasta 4.0.

Tabla 62. EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial

EDSS 96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
$\leq 3,5$ puntos	3.01	3.00	2.50	4.00	0.99	1.00	5.00	63
$>3,5$ puntos	4.17	4.00	3.50	5.00	1.25	2.00	6.00	9

A los 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la EDSS entre pacientes con EDSS de inicial  $\leq 3,5$  y  $>3.5$  ( $p=0.0091$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

El cambio medio de las puntuaciones inicial y final en la EDSS fue de 0.7 puntos en pacientes con una EDSS inicial inferior o igual a 3,5 y de -0.1 en pacientes con una EDSS inicial superior a 3,5.

Tabla 63. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
$\leq 3,5$ puntos	0.71	0.50	0.00	1.50	0.94	1.00	2.50	63
$>3,5$ puntos	-0.11	0.00	-1.00	0.50	1.11	-2.00	1.50	9

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la puntuación de la EDSS a los 96 meses entre pacientes con EDSS de inicio igual/inferior a 3,5 y la EDSS superior a 3,5 ( $p=0.0484$ ; Test de la U de Mann-Whitney).



Si agrupamos estabilidad y mejoría clínica, los porcentajes fueron del 50,8% en pacientes menos graves (puntuación en la EDSS inicial igual o inferior a 3.5) y del 77.9% en pacientes más graves (puntuación de la EDSS inicial superior a 3.5).

**Tabla 64. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial**

EDSS 0-96 meses	≤ 3.5 puntos		> 3.5 puntos	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	32	50.79	7	77.78
<b>Empeoramiento</b>	31	49.21	2	22.22
<b>Total</b>	63	100.00	9	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/estabilidad o empeoramiento de la EDSS después de 96 meses entre pacientes con menor o mayor gravedad en la EDSS inicial ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

**Tabla 65. EDSS inicial en función de mejoría, estabilidad o empeoramiento a los 96 meses**

EDSS inicio	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
<b>Mejoría</b>	3.80	4.00	3.00	4.00	0.84	3.00	5.00	5
<b>Estabilidad</b>	2.69	3.00	2.00	3.50	0.94	1.00	4.50	34
<b>Empeoramiento</b>	2.21	2.00	2.00	3.00	0.89	1.00	4.50	33

Después de 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en función de la puntuación de la EDSS de inicio entre pacientes con mejoría o estabilidad o empeoramiento en la EDSS ( $p=0.0034$ ; Test de Kruskal-Wallis).

**Tabla 66. EDSS inicial en función de mejoría/ estabilidad o empeoramiento a los 96 meses**

EDSS inicio	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
<b>Mejoría/ estabilidad</b>	2.83	3.00	2.00	3.50	0.99	1.00	5.00	39
<b>Empeoramiento</b>	2.21	2.00	2.00	3.00	0.89	1.00	4.50	33

Después de 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la EDSS de inicio entre pacientes con mejoría/estabilidad o empeoramiento en la EDSS ( $p=0.0071$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

## NRS

De los pacientes que presentaban puntuaciones en la NRS de inicio superiores a 65 puntos, el 74.6% de ellos mantuvieron esos valores a los 96 meses. En pacientes con NRS de inicio inferior o igual a 65 puntos, el 33.3% aumentaron su puntuación a valores superiores a 65 puntos a los 96 meses.

**Tabla 67. Estratificación de la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial**

NRS inicio	≤ 65 puntos		> 65 puntos	
NRS 96 meses	n	%	n	%
≤ 65 puntos	6	66.67	16	25.40
> 65 puntos	3	33.33	47	74.60
Total	9	100.00	63	100.00

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de la NRS de inicio y la NRS 96 meses después ( $p=0.0198$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

En pacientes con NRS inicial menor o igual a 65 puntos, la puntuación de las medianas de la NRS 96 meses después fue de 60.0 puntos y en pacientes con NRS inicial superior a 65 puntos, esta media aumentaba hasta 70.0 puntos.

**Tabla 68. NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial**

NRS 96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
≤ 65 puntos	58.11	60.00	54.00	66.00	11.12	40.00	72.00	9
> 65 puntos	71.49	70.00	64.00	78.00	9.52	50.00	92.00	63

A los 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la NRS entre pacientes con NRS de inicio igual/ inferior y aquellos con NRS superior a 65 puntos ( $p=0.0023$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

El cambio de las puntuaciones de la mediana inicial y final en la NRS fue de -5.0 puntos en pacientes con una NRS inicial inferior o igual a 65 puntos y de -6.0 puntos en pacientes con una NRS inicial superior a 65 puntos.

**Tabla 69. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial**

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	N
≤ 65 puntos	-3.33	-5.00	-10.00	6.00	9.00	-16.00	10.00	9
> 65 puntos	-6.71	-6.00	-12.00	2.00	10.02	-32.00	10.00	63

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de la puntuación de la NRS a los 96 meses entre pacientes con NRS de inicio igual/ inferior y aquellos con NRS superior a 65 puntos ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

La mejoría funcional del paciente fue del 33.3% en pacientes con puntuación en la NRS inicial igual o inferior a 65 puntos y del 9.5% en pacientes con puntuación de la NRS inicial superior a 65 puntos. Si agrupamos estabilidad y mejoría, estos porcentajes aumentan hasta el 55.6% y 47.6%, respectivamente.

**Tabla 70. Cambios en las puntuaciones en la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial**

NRS 0-96 meses	≤ 65 puntos		> 65 puntos	
	n	%	n	%
Mejoría	3	33.33	6	9.52
Estabilidad	2	22.22	24	38.10
Empeoramiento	4	44.44	33	52.38
Total	9	100.00	63	100.00

**Tabla 71. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial**

NRS 0-96 meses	≤ 65 puntos		> 65 puntos	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	5	55.56	30	47.62
Empeoramiento	4	44.44	33	52.38
Total	9	100.00	63	100.00

Después de 96 meses no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la NRS entre pacientes con menor o mayor gravedad de inicio según la NRS inicial ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

Tabla 72. NRS inicial en función de mejoría, estabilidad o empeoramiento a los 96 meses

NRS inicio	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Mejoría	69.89	72.00	65.00	72.00	7.22	60.00	80.00	9
Estabilidad	75.65	76.00	70.00	82.00	7.27	65.00	90.00	26
Empeoramiento	77.95	80.00	72.00	82.00	8.90	55.00	90.00	37

Después de 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la NRS de inicio entre pacientes con mejoría y estabilidad o empeoramiento en la NRS ( $p=0.0272$ ; Test de Kruskal-Wallis).

Tabla 73. EDSS inicial en función de mejoría/estabilidad o empeoramiento a los 96 meses

NRS inicio	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Mejoría/ estabilidad	74.17	72.00	70.00	80.00	7.59	60.00	90.00	35
Empeoramiento	77.95	80.00	72.00	82.00	8.90	55.00	90.00	37

Después de 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la NRS de inicio entre pacientes con mejoría/ estabilidad y aquellos con empeoramiento en la NRS ( $p=0.0346$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

### 3.6 Lesiones captantes de gadolinio y evolución de la enfermedad

#### EDSS

El 100% de los pacientes que presentaban captación de gadolinio, presentaba valores en la EDSS de inicio iguales o inferiores a 3,5. En pacientes sin lesiones captantes de gadolinio esta cifra se situaba por debajo, 83.6%.

Tabla 74. EDSS inicial en función de la captación de gadolinio

EDSS inicio	No lesiones Gd+		Si lesiones Gd+	
	n	%	n	%
≤ 3.5 puntos	46	83.64	17	100.00
> 3.5 puntos	9	16.36	0	0.00
Total	55	100.00	17	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la EDSS de inicio entre pacientes con y sin captación de gadolinio ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

La mediana del cambio de las puntuaciones en la escala EDSS entre el inicio y los 96 meses fue de 0.5 puntos en pacientes sin lesiones captantes de gadolinio y de 1.5 puntos en pacientes con lesiones captantes de gadolinio.

**Tabla 75. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio**

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
No les. Gd+	0.35	0.50	-0.50	1.00	0.92	-2.00	2.00	55
Si les. Gd+	1.41	1.50	1.00	2.00	0.80	0.00	2.50	17

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las puntuaciones de la EDSS al inicio y a los 96 meses entre pacientes con y sin lesiones con captación de gadolinio ( $p=0.0001$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Si agrupamos estabilidad y mejoría, estos porcentajes son del 65,5% para los que no tienen lesiones captantes de gadolinio y del 17.7%, para los que tienen lesiones captantes.

**Tabla 76. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio**

EDSS 0-96 meses	No lesiones Gd+		Si lesiones Gd+	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	36	65.45	3	17.65
Empeoramiento	19	34.55	14	82.35
Total	55	100.00	17	100.00

Después de 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/estabilidad y el empeoramiento de la EDSS entre pacientes con y sin captación de gadolinio ( $p=0.0005$ ; Test de chi-cuadrado).

## NRS

El 100% de los pacientes que presentaban captación de gadolinio presentaba valores en la NRS de inicio superiores a 65 puntos. En pacientes sin lesiones captantes de gadolinio, esta cifra se situaba por debajo, 83.6%.

Tabla 77. NRS inicial en función de la captación de gadolinio

NRS inicio	No lesiones Gd+		Si lesiones Gd+	
	n	%	n	%
≤ 65 puntos	9	16.36	0	0.00
> 65 puntos	46	83.64	17	100.00
Total	55	100.00	17	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la NRS de inicio entre pacientes con y sin captación de gadolinio ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

La mediana del cambio de las puntuaciones en la escala NRS entre el inicio y los 96 meses fue de -4.0 puntos en pacientes sin lesiones captantes de gadolinio y de -12.0 puntos en pacientes con lesiones captantes de gadolinio.

Tabla 78. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
No les. Gd+	-3.78	-4.00	-10.00	2.00	8.35	-20.00	10.00	55
Si les. Gd+	-14.41	-12.00	-22.00	-8.00	10.39	-32.00	2.00	17

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las puntuaciones de la NRS al inicio y a los 96 meses entre pacientes con y sin lesiones de captación de gadolinio ( $p=0.0004$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Si agrupamos estabilidad y mejoría, estos porcentajes son de 58,2% para los que no tienen lesiones captantes de gadolinio y del 17.7%, para los que si tienen lesiones captantes.

Tabla 79. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio

NRS 0-96 meses	No lesiones Gd+		Si lesiones Gd+	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	32	58.18	3	17.65
Empeoramiento	23	41.82	14	82.35
Total	55	100.00	17	100.00

Después de 96 meses se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad o empeoramiento de la EDSS entre pacientes con y sin captación de gadolinio ( $p=0.0035$ ; Test de chi-cuadrado).

### 3.7 Carga lesional en T2 y evolución de la enfermedad

#### EDSS

En pacientes con menos de 4 lesiones en T2, el 95.8% de ellos presentaba valores en la EDSS de inicio iguales o inferiores a 3,5. En pacientes con 4 a 9 lesiones en T2, esta cifra disminuía hasta 81.3% y en pacientes con más de 9 lesiones era de 87.5%.

Tabla 80. EDSS inicial en función de la carga lesional en T2

EDSS inicio	≤ 3 lesiones		4-9 lesiones		9 lesiones	
	n	%	n	%	n	%
≤ 3,5	23	95.83	26	81.25	14	87.50
> 3,5	1	4.17	6	18.75	2	12.50
Total	24	100.00	32	100.00	16	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la EDSS de inicio entre pacientes con diferente carga lesional en T2 ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

A los 96 meses y con los intervalos establecidos, la media del cambio de las puntuaciones en la escala EDSS (0.6) fue igual para pacientes con diferente carga lesional en T2.

Tabla 81. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la carga lesional en T2

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	N
≤ 3 lesiones	0.63	0.75	0.00	1.25	0.96	-1.00	2.00	24
4-9 lesiones	0.61	0.50	-0.50	1.25	1.09	-2.00	2.50	32
> 9 lesiones	0.56	0.50	0.00	1.25	0.89	-1.00	2.50	16

Con los intervalos establecidos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las puntuaciones de la EDSS inicial y a los 96 meses entre pacientes con diferente carga lesional en T2 ( $p>0.05$ ; Test de Kruskal-Wallis).

Si agrupamos estabilidad y mejoría, los porcentajes en pacientes con menos de 4, entre 4 y 9 y más de 9 lesiones en T2 son respectivamente del 50%, 53.1% y 62.5%,

**Tabla 82. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la carga lesional T2**

EDSS 0-96 meses	≤ 3 lesiones		4-9 lesiones		> 9 lesiones	
	n	%	n	%	n	%
<b>Mejoría</b>	12	50.00	17	53.13	10	62.50
<b>Empeoramiento</b>	12	50.00	15	46.88	6	37.50
<b>Total</b>	24	100.00	32	100.00	16	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/estabilidad y el empeoramiento de la EDSS después de 96 meses entre pacientes con diferente carga lesional en T2, según intervalos establecidos ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

## NRS

En pacientes con menos de 4 lesiones en T2 el 91.7% presentaba valores superiores a 65 puntos en la NRS de inicio. En pacientes con carga lesional en T2 de 4 a 9 lesiones, esta cifra disminuía hasta 81.3% y en pacientes con más de 9 lesiones la cifra era de 93.8%.

**Tabla 83. NRS inicial en función de la carga lesional en T2**

NRS inicio	≤ 3 lesiones		4-9 lesiones		> 9 lesiones	
	n	%	n	%	n	%
<b>≤ 65 puntos</b>	2	8.33	6	18.75	1	6.25
<b>&gt; 65 puntos</b>	22	91.67	26	81.25	15	93.75
<b>Total</b>	24	100.00	32	100.00	16	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de la NRS de inicio entre pacientes con diferente carga lesional en T2 ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher). Para pacientes con menos de 4 lesiones en T2 entre 4 y 9 lesiones y más de 9 lesiones, la media del cambio de las puntuaciones en la escala NRS entre inicio y después de 96 meses fue de -7.5, -6.4 y -4.3 ,respectivamente.



**Tabla 84. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la carga lesional en T2**

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
≤ 3 lesiones	-7.54	-7.00	-15.00	1.00	10.74	-32.00	8.00	24
4-9 lesiones	-6.38	-6.00	-11.00	2.00	9.39	-25.00	10.00	32
> 9 lesiones	-4.25	-1.00	-11.00	2.00	9.90	-28.00	10.00	16

Según los intervalos establecidos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las puntuaciones de la NRS inicial y a los 96 meses entre pacientes con diferente carga lesional en T2 ( $p>0.05$ ; Test de Kruskal-Wallis).

Si agrupamos estabilidad y mejoría, en pacientes con menos de 4, entre 4 y 9 y más de 9 lesiones en T2, los porcentajes son del 45.8 %, 43.8 % y 62.5% respectivamente.

**Tabla 85. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la carga lesional T2**

NRS 0-96 meses	≤ 3 lesiones		4-9 lesiones		> 9 lesiones	
	n	%	n	%	n	%
Mejoría	11	45.83	14	43.75	10	62.50
Empeoramiento	13	54.17	18	56.25	6	37.50
Total	24	100.00	32	100.00	16	100.00

Después de 96 meses no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/estabilidad y empeoramiento de la NRS entre pacientes con diferente carga lesional en T2 ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

### 3.8 Localización de las lesiones en T2 y evolución de la enfermedad

#### EDSS

El 84,4% de los pacientes con solo localización supratentorial, presentaba valores en la EDSS de inicio inferiores o iguales a 3,5. En pacientes con localizaciones suprat e infratentorial, la cifra fue de 92.6%.

Tabla 86. EDSS inicial en función de la localización de las lesiones en T2

EDSS inicio	Supratentorial		Supra + Infratentorial	
	n	%	n	%
$\leq 3,5$	38	84.44	25	92.59
$> 3,5$	7	15.56	2	7.41
Total	45	100.00	27	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la EDSS de inicio entre pacientes con solo localización supratentorial y pacientes con localizaciones supra e infratentoriales ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

Después de 96 meses la mediana del cambio de las puntuaciones en la escala EDSS en pacientes con localizaciones supratentoriales y localizaciones supra e infratentoriales fue de 0.5 y 1.0, respectivamente.

Tabla 87. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la localización de las lesiones en T2

EDSS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	n
Supratentorial	0.46	0.50	-0.50	1.00	1.01	-2.00	2.50	45
Supra + infratentorial	0.85	1.00	0.00	1.50	0.93	-1.00	2.50	27

A los 96 meses el valor de la EDSS no se relacionaba de forma estadísticamente significativa con la localización de las lesiones en T2 ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Si agrupamos estabilidad y mejoría, fue superior en pacientes con una única localización, 60 % frente al 44.4 % en pacientes con dos localizaciones: supra e infratentoriales respectivamente.

Tabla 88. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de localización de las lesiones en T2

EDSS 0-96 meses	Supratentorial		Supra + Infratentorial	
	n	%	n	%
Mejoría o estabilidad	27	60.00	12	44.44
Empeoramiento	18	40.00	15	55.56
Total	45	100.00	27	100.00

Después de 96 meses no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad y empeoramiento de la EDSS entre ambos grupos de pacientes ( $p>0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

## NRS

En pacientes con solo localización supratentorial, el 82.2% de ellos presentaba valores en la NRS de inicio superiores a 65 puntos. En pacientes con localizaciones supra e infratentorial la cifra aumenta hasta el 96.3%.

**Tabla 89. NRS inicial en función de la localización de las lesiones en T2**

NRS inicio	Supratentorial		Supra + Infratentorial	
	n	%	n	%
≤ 65 puntos	8	17.78	1	3.70
> 65 puntos	37	82.22	26	96.30
Total	45	100.00	27	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de la NRS de inicio entre pacientes con solo localización supratentorial y pacientes con localizaciones supra e infratentoriales ( $p>0.05$ ; Estadístico Exacto de Fisher).

La mediana del cambio de las puntuaciones en la escala NRS entre el inicio y después de 96 meses para pacientes con lesiones supratentoriales en T2 y pacientes con lesiones supra e infratentoriales, fue de -4 y -8 ,respectivamente.

**Tabla 90. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la localización de las lesiones en T2**

NRS 0-96 m	Media	Mediana	Q1	Q3	Desv. T.	Min.	Max.	N
Supratentorial	-4.98	-4.00	-11.00	2.00	9.75	-28.00	10.00	45
Supra + infratentorial	-8.48	-8.00	-16.00	1.00	9.94	-32.00	8.00	27

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el cambio de las puntuaciones de la NRS de inicio y 96 meses entre pacientes con diferente localización de las lesiones en T2 ( $p>0.05$ ; Test de la U de Mann-Whitney).

Si agrupamos estabilidad y mejoría, esta fue más frecuente en pacientes con una única localización (55.6 %) que en pacientes con localizaciones supra e infratentoriales (37%).

**Tabla 91. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de localización de las lesiones en T2**

NRS	Supratentorial		Supra + Infratentorial	
	n	%	n	%
<b>Mejoría o estabilidad</b>	25	55.56	10	37.04
<b>Empeoramiento</b>	20	44.44	17	62.96
<b>Total</b>	45	100.00	27	100.00

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la mejoría/ estabilidad y empeoramiento de la NRS después de 96 meses entre ambos grupos de pacientes ( $p > 0.05$ ; Test de chi-cuadrado).

### 3.9 Análisis multivariante

Con el fin de identificar aquellos posibles factores que pudieran influir en que los pacientes presentasen mejoría/ estabilidad o progresión clínica, se ha realizado un análisis multivariante de regresión logística donde se ha considerado como variable dependiente si el paciente presentaba o no presentaba progresión clínica a los 96 meses de tratamiento y como variables independientes:

- ❖ Presencia/ ausencia de lesiones en T1 al comienzo del estudio
- ❖ Localización hemisférica de las lesiones en T1: profunda, periventricular y/o yuxtacortical
- ❖ Edad
- ❖ Sexo
- ❖ EDSS de inicio
- ❖ NRS de inicio

#### EDSS: Evolución clínica

El modelo se ha construido con un total de 72 pacientes: 33 pacientes con progresión clínica (45.83%) y 39 pacientes sin progresión clínica, es decir, con mejoría o estabilidad (54.17%).

Tabla 92. EDSS a los 96 meses: Modelo de regresión logística I

Parámetro	Coeficiente	Err. est.	Chi <sup>2</sup>	p-valor	Significación
Independiente	4.5377	10.3398	0.1926	0.6608	NO
Lesiones en T1	1.9790	0.6592	9.0126	0.0027	p<0.05
Profunda	0.4209	0.6030	0.4873	0.4852	NO
Periventricular	0.0200	0.5830	0.0012	0.9726	NO
Yuxtacortical	-0.2479	0.6582	0.1418	0.7064	NO
Edad	0.0414	0.0458	0.8192	0.3654	NO
Sexo	0.0688	0.5935	0.0134	0.9078	NO
EDSS inicio	-1.2453	0.9169	1.8444	0.1744	NO
NRS inicio	-0.0564	0.1049	0.2887	0.5910	NO

Parámetro	Odds Ratio	ORR inf.95%	ORR sup.95%
Lesiones en T1	7.236	1.988	26.339

Tabla 93. EDSS a los 96 meses: Modelo de regresión logística II

Parámetro	Coeficiente	Err. est.	Chi <sup>2</sup>	p-valor	Significación
Independiente	-1.5260	0.4934	9.5644	0.0020	p<0.05
Lesiones en T1	2.0856	0.5845	12.7303	0.0004	p<0.05

Parámetro	Odds Ratio	ORR inf.95%	ORR sup.95%
Lesiones en T1	8.049	2.560	25.312

El modelo de regresión logística incluye solamente lesiones en T1 y el resultado obtenido a través del modelo de regresión logística, muestra que:

❖ En pacientes con lesiones en T1 al comienzo de la enfermedad el riesgo (odds ratio) de progresión clínica medida con la escala EDSS después de 96 meses, es mayor que en pacientes sin lesiones en T1.

#### NRS: Evolución funcional

El modelo se ha construido con un total de 72 pacientes: 37 pacientes con progresión funcional (45.83%) y 35 pacientes sin progresión funcional, es decir, con mejoría o estabilidad (54.17%).

Tabla 94. NRS a los 96 meses: Modelo de regresión logística I

Parámetro	Coeficiente	Err. est.	Chi <sup>2</sup>	p-valor	Significación
Independiente	14.4089	10.9219	1.7405	0.1871	NO
Lesiones en T1	1.7524	0.6284	7.7775	0.0053	p<0.05
Profunda	-0.3174	0.5907	0.2887	0.5911	NO
Periventricular	0.3150	0.5723	0.3030	0.5820	NO
Yuxtacortical	-0.1209	0.6464	0.0350	0.8516	NO
Edad	0.0392	0.0443	0.7849	0.3757	NO
Sexo	0.2551	0.5843	0.1906	0.6624	NO
EDSS inicio	-1.9172	0.9902	3.7490	0.0528	NO
NRS inicio	-0.1557	0.1112	1.9602	0.1615	NO

Parámetro	Odds Ratio	ORR inf.95%	ORR sup.95%
Lesiones en T1	5.768	1.683	19.765

Tabla 95. NRS a los 96 meses: Modelo de regresión logística II

Parámetro	Coeficiente	Err. est.	Chi <sup>2</sup>	p-valor	Significación
Independiente	-1.0986	0.4364	6.3365	0.0118	p<0.05
Lesiones en T1	1.8608	0.5434	11.7275	0.0006	p<0.05

Parámetro	Odds Ratio	ORR inf.95%	ORR sup.95%
Lesiones en T1	6.429	2.216	18.648

El modelo de regresión logística incluye solamente lesiones en T1 y el resultado obtenido a través del modelo de regresión logística, muestra que:

❖ En pacientes con lesiones en T1 al comienzo de la enfermedad el riesgo (odds ratio) de progresión funcional, medida con la escala NRS después de 96 meses, es mayor que en los pacientes sin lesiones en T1.

## DISCUSION







Un aspecto destacable de la EM es que una vez que se ha establecido el diagnóstico no es posible establecer un pronóstico y ello, en gran parte, es debido a que existe una paradoja clínico-radiológica; ya que no ha sido posible establecer una relación directa entre discapacidad y carga lesional en resonancia, sobre todo en lo que se refiere a la carga lesional hemisférica (116).

No obstante, dado que la RM es una técnica de gran sensibilidad y muy específica, se ha intentado utilizar como marcador de eficacia terapéutica y como marcador pronóstico, utilizando la carga lesional en T2 y la existencia de captación de contraste por parte de alguna de las lesiones. Estos dos parámetros son utilizados como objetivos primarios de una gran parte de los estudios piloto y como objetivos secundarios de los estudios fase III, para demostrar la eficacia terapéutica de los fármacos en estudio.

En la práctica clínica habitual también se consideran parámetros de fallo terapéutico el aumento de la carga lesional en T2 y/o la persistencia de captación de contraste, pero muy pocos estudios han considerado la carga lesional en T1 (“agujeros negros”) como un parámetro de eficacia terapéutica a pesar de que el incremento de la carga lesional en T1 se ha considerado paralelo a otros marcadores de progresión de la enfermedad (lesiones captantes de contraste, lesiones en T2 y atrofia cerebral).

En el ensayo clínico con acetato de glatiramer, Filippi y col (117) señalaban una posible eficacia neuroprotectora de este fármaco al permitir disminuir la aparición de lesiones persistentes en T1. En muy pocos estudios posteriores con natalizumab (118), laquinimod (119), interferón beta-1b (120) e interferón  $\beta$ -1a (121) se ha intentado demostrar el efecto neuroprotector de estos fármacos, pese a reconocer que reducen la formación de nuevas lesiones permanentes en T1. Sin embargo en todos estos estudios no puede establecerse si la respuesta aparentemente favorable puede ser debida a los propios fármacos o al tipo de pacientes que han sido tratados.

En un estudio realizado en 160 enfermos, Simon y col. (121) encuentran que el factor más importante en el desarrollo de lesiones persistentes en T1 es la presencia de captación de contraste y además apuntan que ese factor también se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar aumento del tamaño del III ventrículo. Esta observación es coincidente con la realizada por Hein y col. (122) que además señalan que la captación de gadolinio en las formas SP sugiere una forma más agresiva de la enfermedad.

En un estudio posterior realizado en 169 enfermos por Elskamp y col. (123) un 21,2% de las lesiones captantes de gadolinio evolucionaba a agujeros negros, sobre todo las que mostraban captación en anillo (59,4%), menos las lesiones mayores de 10 mm con captación homogénea (57,4%) y menos las periventriculares (30,6%); estos mismos autores señalan que en un estudio en fase II la medida de elección de eficacia de un fármaco sería conocer su capacidad para evitar la evolución de las lesiones hacia agujeros negros; ya que esto permitiría medir no solo su poder antiinflamatorio sino también su capacidad neuroprotectora. Estas observaciones son similares a las realizadas previamente por Rovira y col. (74) que ya habían señalado que la forma de captación de contraste depende de la intensidad de la reacción inflamatoria (las placas

con captación en anillo probablemente tienen un mayor grado de reacción inflamatoria y de destrucción de la matriz que las placas con captación nodular).

El desarrollo de “agujeros negros” todavía resulta poco claro. Se ha considerado que la aparición de estas lesiones se debe a un agotamiento de los mecanismos de remielinización (124) o es consecuencia de una actividad inflamatoria muy agresiva y/o una inflamación persistente (125); aunque con estudios utilizando contraste con gadolinio esto último solo explica entre un 30 y un 40% del aumento de la carga lesional en T1 (126). En un elevado porcentaje de enfermos las lesiones iniciales en T1 desaparecen a los 2-3 meses por ser consecuencia del edema lesional y no de una verdadera destrucción tisular.

En un estudio de seis meses de seguimiento en RM, Hein y col. (122) encuentran que de las lesiones inicialmente isointensas, un 15% permanece igual y un 5% se transforman en hipointensas; de las que son inicialmente hipointensas, un 44% se transforma en isointensa y un 36% permanecen como lesiones hipointensa. Con ello describen cuatro patrones evolutivos de las lesiones activas, los más frecuentes de los cuales se desarrollan a partir de una lesión inicialmente hipointensa y son: la desaparición de la hiposeñal (44%) y la persistencia de hiposeñal (36%). En esta última situación, la lesión persistentemente hipointensa refleja destrucción de mielina, axones, astrocitos y oligodendrocitos y es probablemente esto último lo que explica la ausencia de mecanismos de reparación de la lesión y por tanto la pérdida de axones y la mayor discapacidad funcional de los pacientes. Esto sugiere la utilización de los agujeros negros como marcadores surrogados de déficit persistente.

A pesar de que la correlación con el grado de lesión anatomopatológica está demostrada, hay pocos estudios que intenten relacionar este hallazgo en RM con el pronóstico de la enfermedad (114) y aunque no existe una clara explicación del por qué los “agujeros negros” no se han utilizado como un marcador de lesión irreversible, su persistencia en estudios de RM debería aportar más información de la que inicialmente se ha reconocido. Probablemente la gran variabilidad del sustrato anatomopatológico que se ha observado en algunos estudios (112,114) puede explicar este hecho. Cuando se comparan con las lesiones de hiperseñal T2 que son más inespecíficas (75,127), las lesiones en T1 son áreas de pérdida axonal y en menor grado de lesión de la “matriz”.

En el estudio anatómo-patológico realizado por van Waesberghe y col. (128) en 17 pacientes con formas progresivas de EM se aprecia una gran heterogeneidad en las lesiones, desde lesiones crónicas hasta lesiones con inflamación activa a pesar del tipo y de la duración de la enfermedad. En las lesiones T2 la densidad axonal oscila entre 0 y 100% lo que implica la escasa especificidad estructural de estas lesiones; sin embargo, al igual que en otros estudios (124,76), existe una relación directa entre la densidad axonal y la intensidad de la señal de las lesiones T1.

En un estudio realizado por Brück y col (129) en las lesiones hipointensas que desaparecían en un segundo estudio, la reducción media de la densidad axonal era inferior al 42% (129) explicándose gran parte de ese hallazgo por el edema lesional y su desaparición por la desaparición de dicho edema. La hiposeñal en la sustancia blanca de apariencia normal es inversamente proporcional al número de astrocitos, pero el número de astrocitos reactivos no se relaciona con el grado de hiposeñal; por otra parte, en ninguno de estos estudios de pacientes con EM se apreciaba necrosis y gliosis

circundante como la que existe en las lesiones isquémicas de los infartos lacunares. Asimismo, en estudios “*in vivo*”, se ha observado una disminución del N-acetilaspártato (130) en las lesiones T1 y una disminución de la transferencia de magnetización (131), ambos marcadores de lesión axonal.

Con los datos de que disponemos en la actualidad, las lesiones persistentes en T1 y la disminución de la transferencia de magnetización se correlacionan mejor con la discapacidad que la carga lesional en T2 (127,132,76) por lo que, la detección de lesiones persistentes de hiposeñal en las secuencias T1 debería sugerir un peor pronóstico y por tanto inducir a una mayor agresividad terapéutica.

Por ello, en nuestros 72 pacientes se realizaron al menos dos estudios con RM para confirmar que el “agujero negro” de la primera RM persistía en una segunda RM realizada meses más tarde y con ello se establecieron 2 grupos de enfermos: los que tenían lesiones en T1 hemisféricas definitivas y los que no las tenían.

Por esa razón planteamos un estudio en el que, conociendo la evolución de los pacientes, pretendimos comprobar si la detección inicial de lesiones hemisféricas en T1 se relacionaba con un peor pronóstico clínico a largo plazo y además reconocer también, si la existencia de lesiones en T1 es un factor pronóstico independiente de otros factores (localización de las lesiones, síntomas de inicio, edad, sexo y grado de discapacidad inicial). Así y con el fin de eliminar el máximo número posible de sesgos, hemos evaluado solamente pacientes con formas RR, tratados con inmunomoduladores y solo evaluando lesiones hemisféricas en T1, ya que el número de lesiones infratentoriales en T1 es pequeño, aún en los pacientes con una gran carga lesional cerebral total en T2. Por otra parte, sabemos que las lesiones de fosa posterior tienen una mejor relación con la clínica del paciente y con su discapacidad funcional (112).

Uno de los aspectos destacables de nuestro estudio es que en nuestros pacientes no hemos encontrado relación a largo plazo entre las características clínicas de edad, sexo, forma de inicio de la enfermedad, síntomas de inicio y EDSS al inicio. Esto está en discrepancia con algunos estudios en los que se establece relación entre la discapacidad a largo plazo y alguno o algunos de estos parámetros clínicos. Probablemente las diferencias entre las poblaciones estudiadas pueda explicar estas discrepancias. En alguno de los estudios analizados hay una mayor proporción de pacientes con formas PP (133) y en ellos se aprecia una tendencia no significativa a una mayor carga lesional en T1 en los varones y en los pacientes de mayor edad, sobre todo en pacientes con formas progresivas.

Cuando se evalúa el grado de afectación inicial medido por EDSS, en los pacientes con formas progresivas no hay relación entre EDSS a 3 años y carga lesional en T1 aunque ella si se aprecia cuando se realiza un corte con  $EDSS \leq 2,5$ . Todos nuestros enfermos eran formas RR y a tratamiento con inmunomoduladores (IFN o GA) y en ellos la EDSS era siempre inferior a 5,5 (mediana 2,5). Observaciones similares las hemos realizado con la escala NRS (no comparable con otros estudios al no ser utilizada en ellos).

Por otra parte, aunque apreciamos una tendencia a una peor evolución de los varones, las diferencias entre ambos sexos no son significativas. En estudios en los que

la edad media de la población estudiada es más alta se han obtenido conclusiones similares. En nuestra población la edad media de los pacientes era de 30 años, ligeramente superior a la de otros estudios. Por otra parte, la edad puede ser un factor equivoco en algunas series; dado que los pacientes con formas progresivas (SP o PP) suelen tener una mayor edad media y en ese caso, el factor de mal pronóstico funcional es la forma clínica de la enfermedad y no la edad.

En relación con el pronóstico y el sexo del paciente, aunque la media del cambio fue ligeramente superior en varones en nuestra serie, tampoco el sexo ha sido un factor de mal pronóstico, observación que está en concordancia con otros estudios. En aquellas series en que el pronóstico es peor en los varones, es necesario considerar la forma clínica de inicio, tanto en relación con la afectación medular, como la forma clínica progresiva. En ambas situaciones, suele existir poca carga lesional en la RM hemisférica y ser más frecuentes en varones. Lo que probablemente explica el peor pronóstico en varones.

Clásicamente se ha considerado que las formas aferentes tenían mejor pronóstico que las eferentes y que los pacientes con síntomas/signos cerebelosos o de tronco cerebral tenían peor pronóstico funcional a largo plazo. En nuestra serie no hemos apreciado esas diferencias, ni tampoco apreciamos diferencia entre un inicio mono o multifocal. Apreciamos una tendencia no significativa a una peor evolución de las formas de inicio multifocal, pero sería necesario estudiar un número mayor de pacientes para aclarar este extremo.

No se apreció relación entre la carga inicial en T2 y el pronóstico. En general se acepta que, en un primer estudio de RM, las lesiones en T2 no se relacionan con peor pronóstico salvo en los estudios de CIS en que se ha observado peor evolución con mayor carga lesional en T2 (89,90,110). En definitiva, para pacientes con formas EMRR, nuestra observación coincide con las de los otros estudios. Probablemente la localización y distribución de las lesiones es más importante que su número y ello explica las discrepancias entre diferentes series y la paradoja clínico-radiológica. Además, los estudios clínicos habituales no detectan bien las lesiones corticales. Las lesiones en T2 tienen una estructura anatomo-patológica heterogénea e inespecífica y en gran medida se relacionan con edema lesional, sin que exista lesión estructural subyacente; además la capacidad de remielinización de cada paciente puede explicar también las diferencias de resultados de las distintas series.

En un metaanálisis de nueve estudios clínicos sobre 309 pacientes publicado por el grupo MAGNIMS (85) solo se apreciaba relación entre captación de gadolinio y discapacidad en los 6 primeros meses de seguimiento, lo que sugiere que, en el desarrollo de una mayor discapacidad, intervienen diferentes mecanismos patogénicos.

En el estudio realizado por van Walderveen et al. (126), en pacientes con formas RR, tampoco se ha aprecia relación entre la actividad inicial en RM (medida con Gadolinio) y una mayor discapacidad a 3 años (medida con la EDSS) y solamente se aprecia esta relación en las formas SP de la enfermedad. Por otra parte, aunque sí que hay relación entre la captación de gadolinio y la persistencia de lesiones en T2, estas observaciones sugieren que la captación inicial de contraste solo explica parcialmente la aparición posterior de lesiones persistentes en T1. Ello también sugiere que la captación de contraste no necesariamente se ha de relacionar con peor pronóstico funcional a largo

plazo. Al igual que en los estudios de Río y col. (106,107,108), nosotros apreciamos relación entre captación inicial de gadolinio y mayor discapacidad, lo que puede ser explicado porque la captación de contraste aparece en formas con mayor actividad inflamatoria, sobre todo cuando es una captación en anillo y hace más probable que esos enfermos desarrollen lesiones estructurales permanentes.

En nuestra serie, la existencia de lesiones hemisféricas en T1, en el estudio de RM de inicio, ha sido un factor de mal pronóstico independiente de otros factores. Existen muy pocos estudios realizados en formas RR de la enfermedad y la importancia de nuestra observación es indicar que la detección de agujeros negros, en un primer estudio de RM, debería ser considerada como un factor de mal pronóstico evolutivo y probablemente inducir un tratamiento más agresivo.

Está por comprobar si la aparición de lesiones persistentes en T1, en el seguimiento de los pacientes, debe ser considerada como un fallo terapéutico, pero derivado de nuestras observaciones, éste podría ser un criterio a incorporar en los algoritmos terapéuticos de la EM. Deberían ser consideradas como formas agresivas de EM susceptibles de un tratamiento “de segunda línea” aquellas con lesiones T1 en la RM inicial y debería considerarse fallo terapéutico, no solo la aparición de nuevas lesiones en T2, el aumento de las existentes o la captación de contraste por alguna de las lesiones, sino también el desarrollo de lesiones persistentes en T1 durante el tratamiento del paciente.





## CONCLUSIONES







1. Las escalas EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) y la NRS (*Neurological Rating Score*) han mostrado un gran paralelismo durante el estudio, lo que permite deducir que tienen un valor similar.
2. En nuestra serie, la situación funcional a los 96 meses es independiente de:
  - a. La edad al inicio de la enfermedad
  - b. El sexo de los pacientes
  - c. La forma de inicio mono o multifocal
  - d. Los síntomas de inicio aferentes o eferentes
  - e. La puntuación en las escalas EDSS y NRS al inicio.
3. La carga lesional en T2 al inicio de la enfermedad no ha sido un factor de mal pronóstico a largo plazo.
4. La localización de las lesiones en T2 no ha sido un factor de mal pronóstico a largo plazo.
5. En nuestra serie, apreciamos una relación entre captación de gadolinio y mal pronóstico a largo plazo.
6. En nuestra serie, la detección inicial de lesiones hemisféricas en T1 se relaciona con una mala evolución clínica y un peor pronóstico a largo plazo.
7. La existencia de lesiones iniciales en T1 es un factor pronóstico independiente de otros factores coexistentes (edad, sexo, forma de inicio, síntomas de inicio y grado de discapacidad).



# **BIBLIOGRAFÍA**





## BIBLIOGRAFIA

1. Hirtz D, Thuman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology* 2007 Jan 30; 68:326-37.
2. Boissy AR, Cohem JA. Multiple sclerosis symptom management. *Expert Rev Neurother.* 2007 Sep; 7 (9): 1213-22.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet.*2002 Apr 6; 359 (9313):1221-31
4. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*2004 Feb; 3 (2): 104-10.
5. Carrigan DR, Knox KK. Human herpesvirus 6: diagnosis of active infection, *Am Clin Lab*, 2000 Aug; 19 (7): 12.
6. Haahr S, Höllsberg P. Multiple sclerosis is linked to Epstein-Barr virus infection. *Rev Med Virol*, 2006 Sep-Oct; 16 (5): 297-310.
7. Perron H, Lang A. The human endogenous retrovirus link between genes and environment in multiple sclerosis and in multifactorial disease associating neuroinflammation. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010 Aug; 39 (1): 51-61.
8. Skulina C, Schmidt S, Dornmair K et al Multiple sclerosis: brain-infiltrating CD8+T cells persist as clonal expansions in the cerebrospinal fluid and blood. *Proc Natl Acad Sci.*2004 Feb 24; 101(8): 2428-33.
9. Duddy M, Bar-Or A. B-cells in multiple sclerosis. *Int MS J.* 2006 Nov; 13 (3): 84-90.
10. Biernacki K, Prat A, Blain M, et al. Regulation of cellular and molecular trafficking across human brain endothelial cells by Th1-and Th2-polarized lymphocytes. *J.Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Mar; 63 (3): 223-32.
11. Agrawal S, Yong V.Immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.*2007; 7:99-126.
12. Babbe H, Roers A, Waisman A, et al. Clonal expansions of CD8+T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med.*2000 Aug 7; 192 (3): 393-404.
13. Karni A, Abraham M, Monsonogo A, et al. Innate immunity in multiple sclerosis: myeloid dendritic cells in secondary progressive multiple sclerosis are activated and drive a proinflammatory immune response. *J Immunol.* 2006 Sep 15; 177 (6): 4196-202.
14. Metz I, Lucchinetti CF, Openshaw H, Garcia-Merino A, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain.* 2007May;130(Pt 5):1254-62.
15. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2004 Apr; 14 (2): 164-74.
16. Kurtzke JF, A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand.* 1975 Feb; 51(2): 110-36.
17. Millefiorini E, Cortese A, Di Rezze S, et al. The prevalence of multiple sclerosis in central Italy.*Mult Scler.*2010 Dec; 16 (12): 1432-6.
18. Ares B, Prieto JM, Lema M, Dapena D et al. Prevalence of multiple sclerosis in Santiago de Compostela (Spain). *Mult Scler.* 2007 Mar; 13 (2): 262-4

19. Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012 Mar; 18(3) 372-6.
20. Fleming J, Fabry Z. The hygiene hypothesis and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007 Feb; 61(2): 85-89.
21. Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, et al. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005 Jan 26; 293 (4): 463-69.
22. Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol* 2008 Aug; 64(2): 187-99.
23. Matthews B. Symptoms and signs of esclerosis multiple. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H et al. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 3th ed. London: Churchill Livingdton 1998:145-190.
24. Siva A, Saip S, Altintas A, et al. Multiple sclerosis risk in radiologically uncovered asymptomatic possible inflammatory-demyelinating disease. *Mult Scler*. 2009 Aug; 15 (8): 918-27.
25. Sierra-marcos A, Mitjana R, Castillo J., et al. Demyelinating lesions as incidental findings in magnetic resonance imaging: a study of 11 cases with clinico-radiological follow-up and a review of the literature. *Rev Neurol* 2010 Aug; 51(3): 129-34.
26. Lublin FD, Reingold SC. Clinical features and subtypes of multiple sclerosis. En: McDonald W.I, Noseworthy J.H, end. *Multiple sclerosis 2*, Butterworth-Heinemann. Filadelfia, 2003; 13-19.
27. McDonald I, Compston A.Q, The symptoms and signs of multiple sclerosis. En: Compston A, Confavreux Ch, Lassmann, et al., Eds *McAlpine's Multiple sclerosis*, 4<sup>a</sup> ed., Churchill Livingstone-Elsevier, Filadelfia, 2006; 287-346.
28. Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*, 2005 May; 4 (5): 281-88.
29. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS study group, *N Engl J Med*, 2000 Sep 28; 343 (13): 898-904.
30. Comi G, Filippi M, Barkhoff F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to multiple sclerosis: a radomized study. *Lancet*, 2001 May 19, 357: 1576-82.
31. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald's MS in patients with clinically isolated syndrome, *Neurology*, 2006 Oct 10; 67 (7): 1242-49.
32. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis *Neurology*, 1996 Apr; 46 (4): 907-11.
33. Lublin F.D, Stephen C, Reingold S.C. et al. (NMSS): Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014 Jul; 83 (3): 278-86.
34. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis: first resuts of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976-1980, *Acta Neurol Scand*, 1982 Apr; 65 (4): 248-66.
35. Runmarker B, Andersen O. Pronostic factors in multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up, *Brain*, 1993 Feb (Pt1); 116:117-34.

36. Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995 Mar; 58 (3): 300-306.
37. Tremlett H, Paty D, Devonshire V, et al. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology*, 2006 Jan 24; 66 (2): 172-77.
38. Weinshenker BC, Rice GP, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain*, 1991 Apr; 114 (Pt2): 1045-56.
39. Pttock SJ, Mayr WT, McClelland RL, et al. Change in MS-related disability in a population-based cohort. A 10-year follow-up study. *Neurology*, 2004 Jan 13; 62 (1): 51-9.
40. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P, et al. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process, *Brain*, 2003 Apr; 126 (Pt4): 770-82.
41. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study, *Acta Neurol Scand*. 1992 Mar; 85 (3): 212-18.
42. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology*, 2009 Nov 17; 73 (20): 1616-23.
43. Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, 2009 Dec 8; 73 (23): 1996-2002.
44. Koch-Henriksen N, Stenager E, Brønnum-Hansen N. Studies based on the Danish Multiple Sclerosis Registry. *Scand J Public Health*. 2011 Jul; 39(7 Suppl):180-4.
45. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JE. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. VIII. Long-term survival after onset of multiple sclerosis, *Brain*, 2000 Aug; 123 (Pt 8): 1677-87.
46. Pablo Villaoslada. Red Española de EM . Esclerosis Múltiple. 1ª edición ICG Marge, 2010, 248-250.
47. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of no better explanation, *Lancet Neurol*, 2006 Oct; 5 (10): 841-52.
48. Guía Oficial para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Múltiple 2007. Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes. Sociedad Española de Neurología. Proas Science, Madrid 2007.
49. Lövblad KO, Anzalone N, Dörfler A, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2010 Jun; 31(6): 983-89.
50. Filippi M, Rocca MA. Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2010 Jun; 23 (3): 212-17.
51. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb; 69 (2): 292-302.
52. Freedman MS, Thompson EJ, Giovannoni G, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*, 2005 Jun; 62 (6): 865-70.

53. Villar LM, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. *J. Clin Invest*, 2005 Jan; 115 (1): 187-194.
54. Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porqué P, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2003 Feb; 53 (2): 222-26.
55. Gronseth GS, Ashman EJ, Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 2000 May 9; 54 (9): 1720-25.
56. Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, et al. OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J. Neurol Sci*, 2007 Dec 15; 263 (1-2): 3-14.
57. Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, et al. Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS. *Neurology*, 2007 May 1; 68 (18): 1488-94.
58. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel of the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*.1965 Mar 31; 122:552-68.
59. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*.1983 Mar; 13 (3): 227-31.
60. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*.2001 Jul; 50 (1): 121-7.
61. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonad Criteria". *Ann Neurol*.2005 Dec; 58 (6): 840-6.
62. Uhlenbrock D, Seidel D, Gehlen W, et al. MR imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. *Am J Neuroradiol* 1988 Jan-Feb; 9 (1): 59-67.
63. Khan O, Shen Y, Bao F, et al. Long-term study of brain 1H-MRS study in multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate therapy on axonal metabolic function and feasibility of long-Term H-MRS monitoring in multiple sclerosis, *J Neuroimaging*, 2008 Jul; 18 (3): 314-19
64. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into "black holes". *Neurology* 2001 Aug 28;57 (4): 731-33
65. Uhlenbrock D, Seidel D, Gehlen W, et al. MR imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. *Am J Neuroradiol* 1988 Jan-Feb; 9 (1): 59-67.
66. Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994 Apr; 44 (4): 635-41.
67. Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF. The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998 Jan; 121(Pt1): 3-24.



68. Filippi M, Paty DW, Kappos L, et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995 Feb; 45 (2): 255-60.
69. Horowitz AL, Kaplan RD, Grewe G, et al. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 1989 Mar-Apr; 10 (2): 303-05.
70. Gean-Marton AD, Vezina LG, Marton KI, et al. Abnormal corpus callosum: a sensitive and specific indicator of multiple sclerosis. *Radiology* 1991 Jul; 180 (1): 215-21.
71. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997 Nov; 120 (Pt11): 2059-69.
72. Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Isolated U-fiber involvement in MS: preliminary observations. *Neurology* 1998 May; 50 (5): 1301-06.
73. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999 Aug 11; 53(3): 448-57.
74. Rovira A, Alonso J, Cucurella G, et al. Evolution of multiple sclerosis lesions on serial contrast-enhanced T1-weighted and magnetization-transfer MR images. *Am J Neuroradiol* 1999 Nov-Dec; 20 (10): 1939-45.
75. van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, et al. Histopathologic correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998 May; 50 (5): 1282-88.
76. van Walderveen MAA, Barkhoff F, Hommes OR, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995 Sep; 45(9): 1684-90.
77. Miller DH, Runge P, Johnson G, et al. Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Brain* 1988 Aug; 111(Pt4): 927-39.
78. Hawkins CP, Munro PM, MacKenzie F, et al. Duration and selectivity of blood-brain-barrier breakdown in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis studied by gadolinium-DTPA and protein markers. *Brain* 1990 Apr; 113(Pt2): 365-78.
79. Katz D, Taubenberger JK, Cannella B, et al. Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1993 Nov; 34(5): 661-69.
80. Barkhof F, Frequin ST, Hommes OR, et al. A correlative triad of gadolinium-DTPA MRI, EDSS, and CSF-MBP in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Neurology* 1992 Jan; 42 (1): 63-7.
81. Thompson AJ, Miller DH, Youl B, et al. Serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing/remitting multiple sclerosis of varying disease duration. *Neurology* 1992 Jan; 42 (1): 60-63.
82. Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, et al. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000 Apr 11; 54(7): 1427-33.
83. Smith ME, Stone LA, Albert PS, et al. Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions. *Ann Neurol* 1993 May; 33(5): 480-89.

84. Leist TP, Gobbi MI, Frank JA, et al. Enhancing magnetic resonance imaging lesions and cerebral atrophy in patients with relapsing multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001 Jan; 58(1): 57-60.
85. Kappos L, Moeri D, Radue EW et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet* 1999 Mar 20; 353: 964-69.
86. Thompson AJ, Kermode AG, MacManus DG, et al. Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study. *Br Med J* 1990 Mar 10; 300: 631-34.
87. Ramsarasing G, Maurits N, Zwanikken C, et al. Early prediction of a benign course of multiple sclerosis on clinical grounds: a systematic review. *Mult Scler* 2001 Oct; 7(5): 345-47.
88. Kantarci OH, Weinshenker BG, Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005 Feb, 23 (1): 17-38.
89. Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003 Jul; 121(7):944-49.
90. Eriksson M, Anderson O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003 Jun; 9(3): 260-74.
91. Koch M, Uyttenboogaart M, van Harten A, et al. Factors associated with the risk of secondary progression in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008 Jul; 14(6): 799-803.
92. Koch M, Kingwell E, Rieckman P, et al. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2009 Dec; 73(23):1996-2002.
93. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009 Nov 17; 73 (20): 1616-23.
94. Hurwitz BJ. Analysis of current multiple sclerosis registries. *Neurology* 2011 Jan 4; 76(1 Suppl 1): S7-13. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009 Nov 17; 73 (20): 1616-23.
95. Fernández O. Integrating the tools for an individualized prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013 Aug 15; 331(1-2): 10-3
96. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 Mar; 131 (Pt3): 808-17
97. Stone LA, Frank JA, Albert PS, et al. The effect of interferon- $\beta$  on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995 May; 37(5): 611-19
98. Lycklama à Nijeholt GJ, Van Walderveen MAA, Castelijns JA et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis: correlation between MR parameters, clinical subtypes and symptomatology. *Brain* 1998 Apr; 121(Pt4): 687-97.
99. Isaacs C, Li DK, Genton M, et al. Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 1988 Oct; 38(10): 1511-15.

100. Filippi M, Horsfield MA, Tofts PS, et al. Quantitative assessment of MRI lesion load in monitoring the evolution of multiple sclerosis. *Brain* 1995 Dec; 118(Pt6): 1601-12.
101. IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995 Jul; 45(7): 1277-85.
102. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS. A clinical and MRI study. *Neurology* 1998 Jun; 50(6): 1833-36.
103. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002 Apr 6; 359:1221-31.
104. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Comi G, Filippi M. The use of magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: lessons learned from clinical trials. *Mult Scler* 2004 Aug; 10 (4): 341-7
105. Sicotte NL. Neuroimaging in multiple sclerosis: neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 8:54-62.
106. Río J, Castillo J, Rovira A, et al. Measure in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler* 2009 Jul; 15(7): 848-53.
107. Río, J. Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon- $\beta$  in relapsing–remitting multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol* 2006 Feb. 59 (2), 344-52.
108. Río, J., Comabella, M. Montalban, X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2009 Oct. 5 (10), 553–60 .
109. Freedman S, Selchen, D, Douglas L. et al of the Canadian Multiple Sclerosis Working Group. Canadian MS Working Group Updated Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40: 307-323.
110. Tintore M, Rovira A, Río J. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015, jul; 138 (pt 7) 1863-74.
111. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler* (1999) Aug; 5(4) 283-86.
112. Hickman S.J. Brierley C.M. Silver N.C, et al. Infratentorial hypointense lesion volume on T1-weighted magnetic resonance imaging correlates with disability in patients with chronic cerebellar ataxia due to multiple sclerosis *J.Neurol Sci* 2001 Jun 15. 187: 35–39.
113. Sormani M, Río J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Multiple Scler* 2013 Sep 25 19 (9) 1246-47
114. Bitsch A, Kuhlmann T, Stadelmann C, et al. A longitudinal MRI study of histopathologically defined hypointense multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001 Jun; 49(6):793-96.
115. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, et al. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010 Jul; 122(1): 1-8.
116. Barkhof F, Filippi M. Can MRI be a predictor of long-term clinical outcome for MS? *Int MS J* 1995; 2: 4-9.
117. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into ‘black holes’. *Neurology* 2001 Aug 28; 57(4): 731–33.

118. Dalton CM, Miszkiel KA, Barker GJ, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2004 Apr; 251(4): 407–13.
119. Filippi M, Rocca MA, Pagani E, et al. Placebo- evidence of an effect on brain tissue damage. Combining measures of gray matter atrophy, study of RRMS patients showed that treatment with oral laquinimod can reduce (at least in the initial phase of treatment) some of the most destructive aspects of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014. [Epub ahead of print]
120. Bagnato F, Gupta S, Richert N, et al. Effects of Interferon Beta-1b on Black Holes in Multiple Sclerosis Over a 6-Year Period With Monthly Evaluations. *Arch Neurol*. 2005 Nov;62(11):1684-88.
121. Simon JH, Lull J, Jacobs LD, et al. A longitudinal study of T1 hypointense lesions in relapsing MS MSCRG trial of interferon B-1a. *Neurology* 2000 Jul 25;55(2):185–92.
122. Hein J, van Waesberghe MAA, van Walderveen JA, Castelijns JA et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *Am J Neuroradiol* 1998 Apr; 19(4): 675-83.
123. van den Elskamp IJ, Lemke J, Dattola V, et al. Persistent T1 hypointensity as an MRI marker for treatment efficacy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008 Jul; 14(6): 764–69.
124. Truyen L, van Waesberghe JHTM, van Walderveen MAA, et al. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996 Dec; 47 (6): 1469-76.
125. Lassmann L, Suchanek G, Ozawa K. Histopathology and the blood-cerebrospinal fluid barrier in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36 (Suppl): S42-S46.
126. van Walderveen MAA, Truyen L, van Oosten BW, et al. Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1999 Mar; 56(3): 345-51.
127. van Waesberghe JH, Castelijns JA, Scheltens P, et al. Comparison of four potential MR parameters for severe tissue destruction in multiple sclerosis lesions. *Magn Reson Imaging* 1997; 15(2): 155-62.
128. van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999 Nov; 46(1): 747-54.
129. Brück W, Bitsch A, Kolenda H, et al. Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Ann Neurol* 1997 Nov; 42(5): 783-93.
130. van Walderveen MA, Barkhof F, Pouwels PJ, et al. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1999 Jul; 46(1): 79-87.
131. Loevner LA, Grossman RI, McGowan KN, et al. Characterization of multiple sclerosis plaques with T1-weighted MRI and quantitative magnetization transfer. *Am J Neuroradiol* 1995 Aug; 16(7): 1473-79.
132. Gass A, Barker GJ, Kidd D, et al. Correlation of magnetization transfer ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994 Jul; 36 (1): 62-67.

133. van Walderveen MA, Lycklama A, Nijeholt GJ, et al. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging. Arch Neurol 2001 Jan; 58(1): 76-81.







## **ANEXOS**





## ANEXO I

### Escala EDSS (Neurology 1983; 33: 1444-1452)

0. Examen neurológico normal (todos los grados 0 del examen funcional -EF-; grado cerebral 1 aceptable).
1. No incapacidad; signos mínimos en EF (grado 1 excluyendo el grado cerebral 1 con todos los otros grados 0).
- 1,5. No incapacidad, signos mínimos en más de un EF (2 ó más grados 1 de EF excluyendo grado cerebral 1. Ningún grado es menor de 1 en la EF).
2. Incapacidad mínima de un EF (un grado 2 de EF; los otros grados son 0 ó 1).
- 2,5. Incapacidad mínima en dos EF (dos grados 2 de EF y los otros grados son 0 ó 1).
3. Incapacidad moderada de un EF (un grado 3 de EF; los otros grados son 0 ó 1), aunque totalmente ambulatorio.
- 3,5. Totalmente ambulatorio pero con mínima incapacidad en un EF (un grado 3) y uno o dos grados 2 de EF; o dos grados 3 de EF; o cinco grados 2 de EF (los otros grados son 0 ó 1).
4. Totalmente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, al menos durante 12 horas. Incapacidad intensa consistente en un grado 4 de EF (otros grados son 0 ó 1), o combinaciones de grados menores excediendo límites de grados previos. Capaz de caminar sin ayuda o desplazarse al menos 500 metros.
- 4,5. Totalmente ambulatorio sin ayuda casi todo el día, capaz de caminar un día completo; puede tener alguna limitación de la actividad diaria o precisar asistencia mínima. Caracterizado por incapacidad relativamente grave, normalmente consistiendo en un grado 4 de EF (otros grados son 0 ó 1) o combinaciones de grados menores excediendo límites de grados previos. Capaz de caminar sin ayuda o desplazarse al menos 300 metros.
5. Ambulatorio sin ayuda o descansar cada 200 metros. Incapacidad grave suficiente para impedir actividades diarias (por ejemplo trabajar un día entero sin ayuda especial). (Equivalencias normales de EF son un grado 5 solamente, otros grados 0 ó 1 o combinaciones de grados menores excediendo los especificados para grado 4).
- 5,5. Ambulatorio sin ayuda o descansar cada 100 metros. Incapacidad grave suficiente para impedir actividades diarias. (Equivalentes habituales de EF son un grado 5 sólo, otros grados 0 ó 1 ó combinaciones de grados menores excediendo los especificados para el grado 4).
6. Asistencia intermitente o unilateral continua (bastones, muletas) caminando unos 100 metros sin ayuda. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones de más de dos grados de EF 3).
- 6,5. Asistencia bilateral continua (bastones, muletas) caminando unos 20 metros sin ayuda. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones con más de dos grados de EF 3).
7. Incapaz de caminar más de 5 metros sin ayuda, esencialmente restringido a silla de ruedas; se desplaza solo en silla de ruedas y se cambia solo de la silla. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones con más de un grado 4 de EF; muy raramente grado 5 piramidal solamente).
- 7,5. Incapaz de dar más de unos pocos pasos; restringido a silla de ruedas; puede necesitar ayuda para cambiarse de la silla; se desplaza solo en silla de ruedas pero no es capaz durante todo el día y puede necesitar una silla con motor. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones con más de un grado 4 de EF).
8. Esencialmente restringido a la cama o a una silla o se desplaza en silla de ruedas con ayuda pero puede ir a la cama él mismo varias veces al día. Realiza muchas funciones de autocuidado él mismo; generalmente hace uso efectivo de los brazos. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones, generalmente grados 4, de múltiples sistemas).
- 8,5. Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día; tiene algún uso efectivo de(l) (los) brazo(s); realiza algunas funciones de autocuidado. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones, generalmente grados 4, de diversos sistemas).
9. Paciente incapacitado en cama; puede comunicarse y comer. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones, principalmente de grados 4).
- 9,5. Paciente totalmente incapacitado en cama; incapaz de comunicarse con efectividad o comer/tragar. (Equivalentes habituales de EF son combinaciones de casi todos los grados 4).
10. Muerte debida a esclerosis múltiple.



## ANEXO II

### NRS (Neurological Rating Score) (*Neurology* 1984; 34: 1368-72)

<u>SISTEMA ESTUDIADO</u>	<u>Máximo</u>	<u>Normal</u>	<u>Medio</u>	<u>Moderado</u>	<u>Grave</u>
- Estado mental y humor	10	10	7	4	0
- Nervios oculares					
Agudeza visual		5	3	1	0
Campos, papilas, pupilas		6	4	2	0
Movs. oculares		5	3	1	0
Nistagmo		5	3	1	0
- Nervios craneales bajos	5	5	3	1	0
- Motor	20				
ESD		5	3	1	0
ESI		5	3	1	0
EID		5	3	1	0
EII		5	3	1	0
- Reflejos O-T	8				
MMSS		4	3	1	0
MMII		4	3	1	0
- Babinski (D ó I)	4	4	-	-	0
- Sensibilidad	12				
ESD		3	2	1	0
ESI		3	2	1	0
EID		3	2	1	0
EII		3	2	1	0
- Cerebelo	10				
EESS		5	3	1	0
EEII		5	3	1	0
- Marcha (Tronco y equilibrio)	10	0	3	7	10
Categoría especial (Vejiga / Intestino / Sexual)	0	0	3	7	10
<b>TOTAL</b>			<b>100</b>		



ANEXO III

Nº Hª	Sexo	Edad	Clinica	Clinica	Lesione s T1  (Si / No)	Carga Lesion al T1	Gd +/-	Localización Hemisférica			Localización en RM		Carga en T2
			Mono/ Multifocal	Optica Hemisférica Fosa posterior Medular				Periventr icular	Yuxta- cortical	Profunda	Supra- tentorial	Infraten- torial	
Evolución de EDSS (inicio, 3, 6, 12,18,24,30, 36, 42,48, 60, 72, 84, 96)								Evolución de NRS (inicio, 3, 6, 12,18,24,30, 36, 42,48, 60, 72, 84, 96)					





# **INDICE DE TABLAS**







<b>Tabla 1: Formas evolutivas de la EM.....</b>	<b>21</b>
<b>Tabla 2 : Criterios de Mc Donald 2010 para el diagnostico de EM .....</b>	<b>27</b>
<b>Tabla 3. Distribución del sexo de los pacientes.....</b>	<b>53</b>
<b>Tabla 4. Distribución de la edad (años) de los pacientes.....</b>	<b>53</b>
<b>Tabla 5. Estratificación de la edad (años) de los pacientes.....</b>	<b>54</b>
<b>Tabla 6. Tipo de inicio de la enfermedad.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 7. Tipo de sintomatología de inicio de la enfermedad.....</b>	<b>55</b>
<b>Tabla 8. Tipo de localización hemisférica.....</b>	<b>56</b>
<b>Tabla 9. Presencia/ ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 10. Número de lesiones en T1.....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 11. Presencia/ ausencia de captación de gadolinio.....</b>	<b>58</b>
<b>Tabla 12. Carga lesional en T2.....</b>	<b>58</b>
<b>Tabla 13. Localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>59</b>
<b>Tabla 14. Valor de la escala EDSS al comienzo.....</b>	<b>60</b>
<b>Tabla 15. Distribución de los valores de la escala EDSS al comienzo.....</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 16. Estratificación de los valores de la escala EDSS al comienzo.....</b>	<b>62</b>
<b>Tabla 17. Evolución de la escala EDSS a lo largo de los 96 meses .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 18. Cambio en las puntuaciones en la EDSS a lo largo de los 96 meses.....</b>	<b>64</b>
<b>Tabla19. Mejoría, estabilidad y progresión clínica, según EDSS, a los 6 y 96 meses.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 20. Mejoría/ estabilidad y progresión clínica, según EDSS, a los 6 y 96 meses.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 21. Estratificación del valor de la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial.....</b>	<b>66</b>
<b>Tabla 22. Valor de la escala NRS al comienzo.....</b>	<b>67</b>
<b>Tabla 23. Estratificación de los valores de la escala NRS al comienzo.....</b>	<b>67</b>
<b>Tabla 24. Evolución de la escala NRS a lo largo de los 96 meses de seguimiento.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 25. Cambio en las puntuaciones en la NRS a lo largo de los 96 meses.....</b>	<b>69</b>
<b>Tabla 26. Mejoría, estabilidad y progresión funcional, según NRS, a los 6 y 96 meses.....</b>	<b>70</b>
<b>Tabla 27. Mejoría/ estabilidad y progresión funcional, según NRS, a los 6 y 96 meses.....</b>	<b>71</b>
<b>Tabla 28. Estratificación del valor de la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial.....</b>	<b>72</b>
<b>Tabla 29. EDSS inicial en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>74</b>

<b>Tabla 30. Cambios en EDSS a los 96 meses en función de presencia/ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>74</b>
<b>Tabla 31. Cambios en EDSS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>75</b>
<b>Tabla 32. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>76</b>
<b>Tabla 33. EDSS inicial en función de la carga lesional en T1 ...</b>	<b>77</b>
<b>Tabla 34. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la carga lesional T1.....</b>	<b>78</b>
<b>Tabla 35. NRS inicial en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>78</b>
<b>Tabla 36. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>79</b>
<b>Tabla 37. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ausencia de lesiones en T1.....</b>	<b>79</b>
<b>Tabla 38. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1 .....</b>	<b>81</b>
<b>Tabla 39. NRS inicial en función de la carga lesional en T1.....</b>	<b>82</b>
<b>Tabla 40. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la carga lesional T1.....</b>	<b>82</b>
<b>Tabla 41. EDSS inicial en función del sexo de los paciente .....</b>	<b>83</b>
<b>Tabla 42. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función del sexo de los pacientes .....</b>	<b>83</b>
<b>Tabla 43. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función del sexo .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabla 44. NRS inicial en función del sexo de los pacientes.....</b>	<b>84</b>
<b>Tabla 45. Cambios en la NRS a los 96 meses en función del sexo de los pacientes..</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 46. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función del sexo.....</b>	<b>85</b>
<b>Tabla 47. EDSS inicial en función de la edad de los pacientes .....</b>	<b>86</b>
<b>Tabla 48. Edad de los pacientes en función de la EDSS inicial.....</b>	<b>86</b>
<b>Tabla 49. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la edad de los pacientes.....</b>	<b>86</b>
<b>Tabla 50. Edad de los pacientes en función de mejoría/ estabilidad o empeoramiento en las puntuaciones en la EDSS a los 96 meses .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabla 51. NRS inicial en función de la edad de los pacientes .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabla 52. Edad de los pacientes en función de la NRS inicial .....</b>	<b>88</b>
<b>Tabla 53. Cambio en la NRS a los 96 meses en función de la edad de los pacientes.....</b>	<b>88</b>
<b>Tabla 54. Edad de los pacientes en función de mejoría/ estabilidad o empeoramiento en las puntuaciones en la NRS a los 96 meses.....</b>	<b>88</b>

<b>Tabla 55. EDSS inicial en función del tipo de inicio de la enfermedad.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabla 56. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad .....</b>	<b>89</b>
<b>Tabla 57. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad.....</b>	<b>90</b>
<b>Tabla 58. NRS inicial en función del tipo de inicio de la enfermedad .....</b>	<b>90</b>
<b>Tabla 59. Cambios en la NRS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabla 60. Mejoría/estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función del tipo de inicio de la enfermedad.....</b>	<b>91</b>
<b>Tabla 61. Estratificación de la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial.....</b>	<b>92</b>
<b>Tabla 62. EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial.....</b>	<b>92</b>
<b>Tabla 63. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial.....</b>	<b>92</b>
<b>Tabla 64. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la EDSS inicial.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabla 65. EDSS inicial en función de mejoría, estabilidad o empeoramiento a los 96 meses.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabla 66. EDSS inicial en función de mejoría/ estabilidad o empeoramiento a los 96 meses.....</b>	<b>93</b>
<b>Tabla 67. Estratificación de la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial...</b>	<b>94</b>
<b>Tabla 68. NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial.....</b>	<b>94</b>
<b>Tabla 69. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial.....</b>	<b>95</b>
<b>Tabla 70. Cambios en las puntuaciones en la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial.....</b>	<b>95</b>
<b>Tabla 71. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la NRS inicial.....</b>	<b>95</b>
<b>Tabla 72. NRS inicial en función de mejoría, estabilidad o empeoramiento a los 96 meses.....</b>	<b>96</b>
<b>Tabla 73. EDSS inicial en función de mejoría/ estabilidad o empeoramiento a los 96 meses.....</b>	<b>96</b>
<b>Tabla 74. EDSS inicial en función de la captación de gadolinio .....</b>	<b>96</b>
<b>Tabla 75. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio.....</b>	<b>97</b>
<b>Tabla 76. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabla 77. NRS inicial en función de la captación de gadolinio.....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 78. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio.....</b>	<b>98</b>

<b>Tabla 79. Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la captación de gadolinio.....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 80. EDSS inicial en función de la carga lesional en T2 .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabla 81. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la carga lesional en T2 .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabla 82. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la carga lesional T2 .....</b>	<b>100</b>
<b>Tabla 83. NRS inicial en función de la carga lesional en T2.....</b>	<b>100</b>
<b>Tabla 84. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la carga lesional en T2 .....</b>	<b>101</b>
<b>Tabla 85. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la carga lesional T2.....</b>	<b>101</b>
<b>Tabla 86. EDSS inicial en función de la localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabla 87. Cambios en la EDSS a los 96 meses en función de la localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabla 88. Mejoría o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>102</b>
<b>Tabla 89. NRS inicial en función de la localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 90. Cambios en la NRS a los 96 meses en función de la localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 91. Mejoría o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>104</b>
<b>Tabla 92. EDSS a los 96 meses: Modelo de regresión logística I.....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 93. EDSS a los 96 meses: Modelo de regresión logística II.....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 94. NRS a los 96 meses: Modelo de regresión logística I.....</b>	<b>106</b>
<b>Tabla 95. NRS a los 96 meses: Modelo de regresión logística II.....</b>	<b>106</b>

# **INDICE DE FIGURAS**





<b>Figura 1: Lesiones en T2.....</b>	<b>28</b>
<b>Figura 2: Lesiones en T1 “agujeros negros”.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 3: Lesiones T1 que se realzan con Gd.....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 4: Atrofia cerebral.....</b>	<b>31</b>
<b>Figura 5: Distribución por sexo.....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 6: Estratificación por la edad.....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 7: Inicio de la enfermedad.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 8: Tipo de localización hemisférica.....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 9: Número de lesiones en T1.....</b>	<b>57</b>
<b>Figura 10: Captación de Gadolinio.....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 11: Carga lesional en T2.....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 12: Localización de las lesiones en T2.....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 13: Valores basales de EDSS .....</b>	<b>61</b>
<b>Figura 14: Estratificación de EDSS basal.....</b>	<b>62</b>
<b>Figura 15: Cambio en las puntuaciones en la EDSS a lo largo de los 96 meses meses.....</b>	<b>64</b>
<b>Figura 16: Mejoría/estabilidad y progresión clínica EDSS.....</b>	<b>66</b>
<b>Figura 17: EDSS a los 96 meses en función EDSS inicial.....</b>	<b>67</b>
<b>Figura 18: Estratificación NRS basal.....</b>	<b>68</b>
<b>Figura 19. Cambio en las puntuaciones en la NRS a lo largo de los 96 meses.....</b>	<b>70</b>
<b>Figura 20: Mejoría/estabilidad y progresión NRS a los 6 meses.....</b>	<b>71</b>
<b>Figura 21: Mejoría/estabilidad y progresión NRS a los 96 meses.....</b>	<b>72</b>
<b>Figura 22: NRS a los 96 meses en función NRS inicial.....</b>	<b>73</b>
<b>Figura 23: Cambios en EDSS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1 (Sin T1).....</b>	<b>75</b>
<b>Figura 24: Cambios en EDSS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1(ConT1).....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 25: Mejoría/estabilidad o empeoramiento en la EDSS a los 96 meses en función de la presencia/ausencia de lesiones en T1 .....</b>	<b>77</b>

<b>Figura 26: Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1 (sin T1).....</b>	<b>80</b>
<b>Figura 27: Cambios en la NRS a los 96 meses en función de presencia/ ausencia de lesiones en T1 (con T1) .....</b>	<b>80</b>
<b>Figura 28: Mejoría/ estabilidad o empeoramiento en la NRS a los 96 meses en función de la presencia/ ausencia de lesiones en T1. ....</b>	<b>81</b>







